Aus der Kinderklinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus)
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

ÜBER VORZEITIGE GESCHLECHTSENTWICKLUNG UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PUBERTAS PRAECOX

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klara Müller
aus Köln/Rhein

1961

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der Kinderklinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus)
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

ÜBER VORZEITIGE GESCHLECHTSENTWICKLUNG UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PUBERTAS PRAECOX

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klara Müller
aus Köln/Rhein

Dekan: Professor Dr. med. Helmut Selbach
Referent: Privatdozent Dr. med. Egon Werner
Korreferent: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. Oktober 1961

Inhalt

	Seite
A. Einleitung und Fragestellung	2
B. Geschichtliches über die Pubertas praecox	3
C. Die normale Pubertätsentwicklung und ihre Abgrenzung zur Pubertas praecox	7
D. Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung	9
I. Die Pseudopubertas praecox	9
a. Gonadale Form	9
b. Exogen bedingte Form	11
c. Hypernephrogene Form - Das adrenogenitale Syndrom (AgS)	12
d. Eine eigene Beobachtung eines adrenogenitalen Syndroms in Kombination mit Symptomen des Cushing-Syndroms	13
e. Zur Therapie der Pseudopubertas praecox	17
II. Die Pubertas praecox	17
a. Lagebeziehungen der für die Pubertätsentwicklung wichtigen Hirnabschnitte (Hypothalamus-Hypophysensystem)	17
b. Pathogenese	18
c. Funktionelle Beziehungen zwischen hypothalamischem Sexualzentrum, Hypophyse und Keimdrüsen	20
d. Klinik der cerebral ausgelösten Pubertas praecox	22
e. Eigene Beobachtungen von Pubertas praecox	25
f. Zusammenfassung der sechs Fälle mit Vergleich untereinander sowie mit ähnlichen Fällen aus der Literatur	42
g. Zur Therapie der Pubertas praecox	49
III. Harmlose Frühvarianten der Geschlechtsentwicklung	50
a. Zur Ätiologie und Klinik der prämaturen Thelarche und Pubarche	50
b. Zwei eigene Beobachtungen von prämaturer Thelarche	51
c. Brustschwellungen bei Knaben	53
d. Eigene Beobachtung einer Pubertätsmakromastie	54
E. Zusammenfassung	56
Autorenverzeichnis	58

A. Einleitung und Fragestellung

Schon seit alters her ist in der Literatur verschiedentlich über die vorzeitige Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale beim Menschen berichtet worden, die N e u r a t h (59) wohl mit Recht einen "Seitensprung der Natur" genannt hat. Obgleich es nicht an Theorien und Hypothesen über die möglichen Ursachen der Pubertas praecox fehlt, ist es bisher nicht gelungen, die Ätiologie und deren anatomische Grundlagen in allen Fällen genau zu klären.

In dieser Arbeit wird der Versuch unternommen, zur Klärung der verschiedenen Ursachen der Pubertas praecox durch Mitteilung eigener Beobachtungen und auf dem Wege vergleichender Diskussion mit den bisher publizierten Fällen beizutragen.

Bei den eigenen Beobachtungen liegen lediglich klinische Untersuchungen der Patienten vor. Da also letztlich beweisende pathologisch-anatomische Substrate fehlen, kann die Diagnose nur auf Grund der mehrjährigen Beobachtung dieser Kinder gestellt werden. Sie stützt sich außerdem auf röntgenologische Befunde, auf die qualitative sowie quantitative Auswertung der Sexualhormonbestimmungen und andere Laboratoriumsuntersuchungen.

Die Ätiologie und Pathogenese sollen unter Berücksichtigung autoptisch oder operativ gesicherter pathologisch-anatomischer Befunde bei Pubertas-praecox-Fällen aus der neueren Literatur, deren klinisches Bild eine gewisse Ähnlichkeit mit unseren Beobachtungen erkennen läßt, besprochen werden.

B. Geschichtliches über die Pubertas praecox

Schon in den Theogonien der Inder und Griechen spielen Tatbestände zuweilen eine Rolle, die vermuten lassen, daß Erscheinungsbilder abnorm früher Geschlechtsentwicklung diesen Völkern bereits bekannt gewesen sind.
So erzählt eine der urindischen Sagen, die auf die Entstehung Brahmas abzielen, daß die Göttin Ellamma (Allmutter) schon neun Stunden nach ihrer Geburt mannbar gewesen sei, wie eine Zwölfjährige ausgesehen und alsbald einen Gatten begehrt habe (O p p e r t (63), B a b (2)).
Darüber hinaus ist es ein auffälliges Motiv vieler Theogonien, daß die Götter oft gleich nach ihrer Geburt als fertige Wesen dargestellt werden. In seinen Göttergesprächen gibt L u c i a n u s (54) eine Beschreibung der Geburt der Minerva. Danach ist Minerva aus dem Kopfe Jupiters durch Vulkan in vollständiger Rüstung entbunden worden und hat sogleich den Waffentanz getanzt. Der Autor legt Vulkan dann die Worte in den Mund: "Das größte Wunder aber ist, daß sie in wenigen Augenblicken eine stattliche und mannbare Jungfrau geworden ist." Nach der Erzählung des L u c i a n u s hat Vulkan sie gleich darauf zum Weibe verlangt.
Während sich die bisher angeführten Beispiele aus dem Bereich der Mythen und Sagen herleiten, führt G a j u s P l i n i u s S e c u n d u s (69) bereits einen Fall abnorm früher Geschlechtsentwicklung aus der ihm bekannten griechischen Überlieferung an und kann diesen durch die Mitteilung eines Falles aus eigener Beobachtung ergänzen. In seiner Naturgeschichte schreibt er: "Wir finden in schriftlichen Überlieferungen, daß auf Salamis der Sohn des Euthymenes in seinem dritten Jahre schon eine Größe von drei Ellen, aber einen langsamen Gang und einen schwachen Verstand gehabt habe, und daß er, nach seiner starken Stimme zu urteilen, schon mannbar gewesen sei, als er nach Zurücklegung seines dritten Lebensjahres starb." (Drei damalige Ellen entsprechen einer Körpergröße von ungefähr 135 cm, wie sie ein etwa 10 - 11jähriger Junge hat.)
P l i n i u s erwähnt, daß die Griechen für solche Kinder eine eigene Bezeichnung hatten: ἐκτράπελοι (vom Gewöhn-

lichen Abweichende). In derselben Schrift berichtet P l i n i u s (69), einen Bruder des Geschichtsschreibers T a c i t u s gekannt zu haben, an dem er die angeführten Symptome selbst habe beobachten können. Dieser Knabe hatte schon mit sechs Jahren die Gestalt eines ausgewachsenen Mannes und ist bald darauf gestorben. Angesichts dieser Erfahrung glaubt P l i n i u s, in einer frühreifen Jugend das Anzeichen eines frühen Todes zu sehen. Diese Folgerung zieht er auch aus der nicht mehr vorhandenen Schrift von C a t o "De oratore ad filium".

In seiner "Trostschrift an Marcia" erwähnt auch S e n e c a (77) solche Eigentümlichkeiten der menschlichen Entwicklung. Dort heißt es: Es sei zu Rom ein Knabe gewesen von der Statur eines sehr großen Mannes; allein dieser starb bald, und jeder Verständige sagte das voraus; es war ja nicht möglich, daß er in das Alter kam, das er vor der Zeit erreicht hatte."

Während die Vermutung naheliegt, daß Fälle vorzeitiger Geschlechtsentwicklung in vorhistorischer Zeit den Völkern Anlaß zur Sagen- und Mythenbildung wurden, zeigen die angeführten Beispiele, daß Griechen und Römer an solchen Kindern besonders das vom Normalen Abweichende und Sonderbare der Erscheinung hervorhoben. Aus dem Bereich des Islam berichtet L e n z (49) von einer Sage, derzufolge Mohamed noch im Kindesalter der achtjährigen Kadischa beigewohnt haben soll, "welche seit dem fünften Lebensjahr menstruiert war". Auch hier scheint der Fall vorzuliegen, daß sich religiöse Phantasie und vermutlich vorhandene Beobachtung von Fällen abnorm früher Geschlechtsentwicklung zu einem unentwirrbaren Konglomerat vereinen.

Im Mittelalter schließlich sollen Kinder, die die Merkmale einer Pubertas praecox aufwiesen, oft den Weg in die Schaubuden der Jahrmärkte genommen haben.

Der erste ausführlichere Bericht über den Verlauf einer Pubertas praecox geht auf H a l l e r (1751) zurück, den auch K u s s m a u l (1862) in einer bis dahin ersten zusammenfassenden Übersicht über vorzeitige Geschlechtsentwicklung erwähnt: Die Patientin (Anna Mummenthaler) war schon bei der Geburt auffallend entwickelt, mit 8 Jahren

war sie bereits ausgewachsen. Vom 2. bis zum 52. Lebensjahr menstruierte sie regelmäßig. Im Alter von 8 Jahren wurde sie von ihrem Oheim geschwängert, nach 9 Monaten brachte sie einen toten Knaben zur Welt. Sie starb im Alter von 75 Jahren. Schwangerschaften sind also bei vollständiger geschlechtlicher Frühreife möglich. Auch N e u r a t h (58) berichtet über ein Mädchen (Beobachtung von B o d d), das im Alter von 9 Jahren von einer 3500 g schweren Frucht entbunden wurde. Die Menstruation bestand seit Ende des 1. Lebensjahres und trat seit dem 7. Lebensjahr regelmäßig auf.

In der Elementa physiologia (26) zählt H a l l e r 28 Fälle von "Incrementum nimium" (übermäßiges Wachstum) auf. Bei 13 Knaben und 5 Mädchen wird außerdem eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung erwähnt. K u s s m a u l (44) fügt diesen Fällen weitere 13 Knaben und 27 Mädchen aus der damaligen Literatur hinzu. Ausführlicher berichtet er über den von G e i n i t z klinisch beobachteten und obduzierten Fall von Pubertas praecox bei einem 1 1/2jährigen Mädchen, den er auf eine maligne Eierstockserkrankung zurückführte, da das rechte Ovar zu einer "plattkuchenförmigen Geschwulst" umgewandelt war. Durch Beobachtung zweier Fälle kam K u s s m a u l zu der Annahme, daß eine Pubertas praecox auch durch "frühzeitige Aufregung des Geschlechtstriebes, namentlich durch wiederholte Vollziehung des Beischlafes" ausgelöst werden könne. Bei den beiden Mädchen (9- und 13jährig) sei es hierdurch zunächst zur Entwicklung und Reifung der Ovarien und dann zu einer Schwangerschaft gekommen, bevor jedoch sekundäre Geschlechtsmerkmale ausgebildet waren. Im ersten Fall war der Erzeuger ein Knabe, dem selbst noch die Pubesbehaarung fehlte. Die Menstruation trat bei beiden Mädchen erst ein, nachdem die Entbindung längst vorüber war. Die Mammae bildeten sich nach der Schwangerschaft wieder zurück und erlangten erst später volle Ausbildung. K u s s m a u l nimmt an, daß zwischen dem "nervösen Zentralorgan des Geschlechtstriebes und den Geschlechtsteilen" eine Beziehung bestehen müsse. In einigen Fällen glaubt er, daß die geschlechtliche Entwicklung schon in der Periode des Fetallebens ihren Anfang

nehme; "denn sowohl Knaben wie Mädchen sind zuweilen mit ungewöhnlich entwickelten Geschlechtsteilen zur Welt gekommen, worauf ihre Reifung ununterbrochen fortschritt". Hiervon ausgehend ordnet er diese Frühreifefälle den angeborenen Bildungsfehlern zu. N e u r a t h (59) glaubt ebenfalls, solche Fälle auf eine abnorm große angeborene Wachstumsenergie zurückführen zu können. Ätiologisch grenzt er bereits den primären Hypergenitalismus, bei dem die Kinder oft schon bei Geburt größer sind als normal, von der neoplastischen Frühreife ab und rechnet hierzu Neoplasmen der Gonaden, der Nebennieren und der Zirbeldrüse. Später fügt er als dritte Gruppe die cerebrale Frühreife infolge Erkrankungen des Gehirns hinzu. Seine Kasuistik von Pubertas-praecox-Fällen (1909) umfaßt 83 Mädchen und 43 Knaben. Im Jahre 1913 veröffentlichte L e n z (49) eine ausführliche chronologische Zusammenstellung von Kindern mit vorzeitiger Geschlechtsentwicklung. Aus einem Zeitraum von rund 250 Jahren (1658 - 1913) waren ihm 130 Fälle bekannt geworden.

P r a d e r (70) stellte aus einer Statistik von S e c k e l bis 1950 310 Fälle von idiopathischer, genuiner Pubertas praecox bei Mädchen und 89 bei Knaben zusammen, dazu 20 Fälle mit hyperplastischen Mißbildungen des Tuber cinerum, 46 Fälle mit Epiphysentumoren und 35 Fälle bei fibröser Dysplasie. Mir selbst waren 79 Fälle von Pubertas praecox cerebraler Genese (61 Mädchen und 18 Knaben) aus der Literatur ab 1950 zugänglich, einberechnet die sechs eigenen Beobachtungen dieser Arbeit.

C. Die normale Pubertätsentwicklung und ihre Abgrenzung zur Pubertas praecox

Die Pubertätsentwicklung beginnt in Mitteleuropa bei Mädchen allgemein im Alter von 10-11 (8-14), der Eintritt der Menarche erfolgt mit 13-14 Jahren. Knaben kommen mit 12-13 (10-16) Jahren in die Pubertät, erste Pollutionen treten etwa im Alter von 15-16 Jahren auf. Eine Übersicht über die normale Pubertätsentwicklung gibt folgende Tabelle, aus ihr sind die wichtigsten Daten zum Vergleich der später diskutierten Fälle vorzeitiger sexueller und somatischer Entwicklung zu entnehmen.

Zeitlicher Ablauf der normalen Pubertätsentwicklung
(Alter angegeben in Jahren)

	M ä d c h e n
8- 9	Uterus beginnt zu wachsen
10-11	Zunahme des Längenwachstums, erstes Daumensesambein, Thelarche, Pubarche, Reifung der Vaginalschleimhaut
11-12	Beckenverbreiterung, starkes Wachstum der inneren und äußeren Genitalien
12-13	Pigmentation der Mamillen, stärkere Mammaentwicklung
13-14	Auftreten der Axillarbehaarung, Menarche (noch unregelmäßige, anovulatorische Menses)
14-15	Regelmäßige, ovulatorische Menses, (früheste normale Gravidität)
15-16	Auftreten einer Acne juvenilis
16-17	Epiphysenschluß, damit Wachstumsstillstand
	K n a b e n
11-12	Testes, Penis und Prostata beginnen zu wachsen
12-13	Zunahme des Längenwachstums, erstes Daumensesambein, Pubarche
13-14	Starkes Wachstum von Testes, Penis und Prostata, leichte Brustschwellung (Pubertätsgynäkomastie)
14-15	Auftreten der Axillarbehaarung, Pubesbegrenzung noch feminin, Flaum auf der Oberlippe, Stimmbruch, stärkere Brustschwellung
15-16	Nächtliche Pollutionen mit reifen Spermien
16-17	Zunehmende Gesichts- und Körperbehaarung, Stirnhaargrenze u. Pubesbegrenzung werden maskulin, Auftreten einer Acne juvenilis, Rückgang der Brustschwellung
18-20	Epiphysenschluß, damit Wachstumsstillstand

Tabelle 1 (modifiziert nach P r a d e r (71))

Außer der heutigen allgemeinen Acceleration der Jugend (B e n n h o l d t - T h o m s e n (6,7), K o c h (40), L e n z (50), De R u d d e r (72), S c h m i d t - V o i g t (79)) gibt es Kinder, die noch ein bis zwei Jahre früher in die Pubertät eintreten. S e c k e l (73,75) spricht in diesem Zusammenhang von einer frühnormalen konstitutionellen Geschlechtsentwicklung. Er setzt die unterste Grenze bei Mädchen mit 7-9 und bei Knaben mit 9-11 Jahren an. Da jedoch Pubertas-praecox-Fälle bis zum 8.-10. Lebensjahr beschrieben worden sind, ist es schwierig, eine genaue zeitliche Abgrenzung der frühnormalen Pubertätsentwicklung von der Pubertas praecox durchzuführen. Wir schließen uns der Definition von P r a d e r (71) an, der das Auftreten von sekundären Geschlechtsmerkmalen bei Mädchen vor dem 8. Lebensjahr und bei Knaben vor dem 10. Lebensjahr als Pubertas praecox bezeichnet.

D. Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung

Die Ätiologie des klinischen Erscheinungsbildes der Pubertas praecox kann in den einzelnen Fällen eine völlig verschiedene sein. Allgemein läßt sich sagen, daß ein Teil der Fälle cerebral bedingt ist und ein anderer Teil seine Ursache in einer vom Cerebrum unabhängig vermehrten Ausscheidung von Nebennierenrinden- oder Gonadenhormonen hat. Im ersteren Fall spricht man von echter Pubertas praecox, während die anderen Fälle zur Pseudopubertas praecox gerechnet werden. Tabelle 2 (Seite 10) gibt eine Übersicht über die verschiedenen Formen der vorzeitigen Pubertätsentwicklung und deren Ätiologie. Dabei werden die normale physiologische Pubertätsentwicklung, die frühnormale Geschlechtsentwicklung, die cerebral bedingte Pubertas praecox, die Pseudopubertas praecox sowie das isolierte Auftreten einzelner Geschlechtsmerkmale nebeneinander gestellt.

I. Die Pseudopubertas praecox

Für sie ist charakteristisch, daß sie inkomplett ist, d.h. die germinative Entwicklung bleibt auf der altersentsprechenden Stufe zurück. Es kommt also nicht zur Gonadenreifung, während die somatische Entwicklung und die der äußeren Geschlechtsmerkmale rasch voranschreitet. Dieses Krankheitsbild kann durch ein pathologisch vermehrtes Wachstum von Nebennierenrinden- oder Gonadengewebe mit vermehrter Hormonproduktion ausgelöst werden.

a. Gonadale Form

Bei Knaben kann z.B. infolge der Androgene produzierenden Leydig-Zwischenzell-Tumoren eine Frühreife auftreten. Im Urin sind dementsprechend die 17-Ketosteroide, Metabolite der Androgene, vermehrt nachweisbar. Die Androgenwirkung äußert sich vor allem in einer beschleunigten somatischen Entwicklung sowie im Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale (Wachstum von Penis, Prostata und Scrotum, Stimmwechsel sowie sekundäre Geschlechtsbehaarung). In den meisten Fällen ist nur ein Testis befallen. Der dadurch bedingte Größenunterschied zwischen den beiden Testes kann als differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber dem

Die normale Pubertätsentwicklung und die verschiedenen Formen der Pubertas praecox

Wichtige Faktoren der Pubertätsentwicklung	Normale Pubertät, frühnormale Pubertät	Pubertas praecox (komplette, isosexuelle Gruppe)	Pseudopubertas praecox (inkomplette, heterosexuelle oder isosexuelle Gruppe)		Prämature Thelarche, Pubarche, (Menarche)
		a. hypothalamisch-diencephale Ätiologie (auf Grund einer Entwicklungsfehlbildung b. cerebral-organische Ätiologie	a. infolge exogen zugeführter gonadotroper Hormone	b. infolge Sexualhormone produzierender Tumoren c. bei Hyperplasie der Nebennierenrinde (AGS) d. infolge exogen zugeführter Sexualhormone	
Gene	●				⊙
Diencephalon (Sexualzentrum im Tuber cinereum des Hypothalamus)	↓ ○	●			
Hypophyse bzw. Erhöhung des Gonadotropinblutspiegels	↓ ○	↓ ○	●		
Gonaden und Nebennierenrinde bzw. Erhöhung des Sexualhormonspiegels	↓ ○	↓ ○	↓ ○	●	
Endorgane	↓ ○	↓ ○	↓ ○	↓ ○	●

Tabelle 2

(modifiziert nach Talbot (93))

adrenogenitalen Syndrom von großer Bedeutung sein.
F a ß b e n d e r (18) vermutet, daß sogenannte Zwischenzellgeschwülste immer von ektopischem Nebennierenrindenmaterial ihren Ausgang nehmen. Es sind auch wiederholt Fälle von geschlechtlicher Frühreife beschrieben worden, bei denen autoptisch neben einer Nebennierenrindenhyperplasie eine Vergrößerung der Testes gefunden wurde. Ihre histologische Untersuchung ergab eine Ähnlichkeit mit adrenalen Zellen (J o l l y (34)).

Bei Mädchen kann eine vorzeitige Pubertätsentwicklung z.B. durch die Östrogene produzierenden Granulosa- und Theka-Zelltumoren der Ovarien hervorgerufen werden. Die Östrogenausscheidung im Harn kann Werte wie in der Schwangerschaft erreichen. Neben Mammaentwicklung, Wachstum der Labia minora und der inneren Geschlechtsorgane können auch Pubes auftreten. Die auftretenden Blutungen sind meist unregelmäßig, können aber auch regelmäßig sein und einen echten Menstruationszyklus vortäuschen. Es handelt sich jedoch um anovulatorische Blutungen, da es zu einer Reifung der Gonaden nicht kommen kann. Dem entspricht, daß Schwangerschaften in diesem Zusammenhang nicht beschrieben worden sind. Eine gonadale Frühreife kann außerdem durch die allerdings im Kindesalter sehr selten auftretenden, Gonadotropine produzierenden Chorionepitheliome sowie Dysgerminome hervorgerufen werden.
Zuweilen können auch andere Tumoren wie Teratome eine Frühreife bedingen.

b. Exogen bedingte Form
Durch längere Applikation von Gonadotropinen oder Sexualhormonen z.B. kann es zur Entwicklung von Pubertätssymptomen kommen.
Über vier Mädchen im Alter von 3-6 Jahren, die über längere Zeit wegen Fluor vaginalis und Pruritus vulvae mit Diäthylstilboestrolsalbe behandelt wurden, schreiben H o o f t und Mitarbeiter (33). Diese Behandlung führte zu einer Vergrößerung der Mammae, einer auffallenden Pigmentierung der Areolae und Linea alba, sogar zu vaginalen Blutungen und leichter Pubesbehaarung. Auch die Knochenreifung war beschleunigt. Nach Absetzen der Salbenbehand-

lung bildeten sich die Pubertätszeichen nach kurzer Zeit zurück.

M a r i e und Mitarbeiter (56) berichten von einer Familie, bei der nach übermäßigem Genuß von Hühnereiern aus einer benachbarten Farm, wo zwar keine östrogenhaltigen Futtermittel verwendet wurden, die Eier aber eine dreimal größere Hormonmenge als normalerweise enthielten, folgende Symptome auftraten: Bei dem 4 6/12jährigen Mädchen entwickelten sich Symptome einer Pubertas praecox mit Mammaentwicklung, Menstruation, Hyperpigmentation der Areolae, des Halses und der Linea alba. Die Mutter litt unter anhaltenden Metrorrhagien, Hyperplasie der Mammae und Hyperpigmentation der Areolae und der Vater an bilateraler Gynäkomastie. Die genannten Symptome bildeten sich bei den drei Familienmitgliedern nach Fortlassen der Eier aus der Nahrung völlig zurück.

c. Hypernephrogene Form - Das adrenogenitale Syndrom (AgS)

Ätiologisch wird dieses Krankheitsbild, das auf einer Überproduktion von Androgenen beruht, entweder durch Hyperplasie oder durch hormonaktive Tumoren der Nebennierenrinde (Adenome, Carcinome) hervorgerufen. Die Gonaden bleiben infolge der antigonadotropen Wirkung der Androgene infantil, so daß zwischen ihnen und den voll entwickelten sekundären Geschlechtsmerkmalen eine auffallende Diskrepanz entsteht. Beim Knaben erhalten wir bei vollem Erscheinungsbild den Prototyp des herkulinischen Kindes. Beim Mädchen kommt es zum Auftreten heterosexueller Geschlechtsmerkmale: männliche Behaarung, tiefe Stimme, Wachstum der Clitoris und der Labia majora. Die kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie führt zur Ausbildung des Pseudohermaphroditismus femininus.

Selten gibt es auch feminisierende Tumoren der Nebenniere, die beim Knaben heterosexuelle Geschlechtsmerkmale hervorrufen und beim Mädchen das typische Bild der Pubertas praecox imitieren können (S n a i t h (85)). In diesen Fällen ist die Östrogenausscheidung vermehrt; Östrogene werden ja normalerweise in geringen Mengen von der Nebenniere produziert.

Der quantitative Hormonnachweis läßt oft eine Differentialdiagnose zwischen Tumor und Hyperplasie zu, da die Androgenproduktion bei Tumoren, insbesondere bei Carcinomen sehr hoch sein kann. Ein weiteres differentialdiagnostisches Kriterium ist, daß nach Cortisonapplikation die 17-Ketosteroide im Harn bei Hyperplasie spontan absinken, während das bei Tumoren nicht der Fall ist.

Es ist nicht immer einfach, ein AgS von einer echten Pubertas praecox zu unterscheiden. P r a d e r (70) stellte durch Vergleich zweier Fälle fest, daß trotz verschieden starker Androgenproduktion und verschiedenem klinischen Verlauf Wachstumsbeschleunigung, Knochenentwicklung und Wachstumsstillstand fast identisch sein können. E r b e n (16) hat einen Fall bei einem Knaben beobachtet, den er als idiopathische Form der Pubertas praecox ansah; zwanzig Jahre später wurde derselbe Fall von N o w a k o w s k i und P ü s c h e l (62) als isosexuelles AgS infolge Nebennierenrindenhyperplasie publiziert. O r e l (64) erwähnt in seinen katamnestischen Untersuchungen einen Fall, der seinerzeit als idiopathische Pubertas praecox aufgefaßt wurde, wahrscheinlich aber auch ein AgS war, da die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin mit 59-71,8 mg pro Tag sehr hoch war.

Eine vorzeitige Reife auf geistigem, psychischem und psychosexuellem Gebiete scheint beim AgS nicht aufzutreten (L a n g e - C o s a c k (48)).

d. <u>Eine eigene Beobachtung eines adrenogenitalen Syndroms in Kombination mit Symptomen des Cushing-Syndroms</u>

Neben den erwähnten beiden Grundtypen der Nebennierenrindenveränderungen, dem virilisierenden und dem seltenen feminisierenden, gibt es noch eine Art Kombination des AgS mit dem Cushing-Syndrom. Diese Form wird besonders im Kindesalter beobachtet. S t u t t e (91) erwähnt, daß ein Drittel der Fälle des AgS mit Symptomen des Cushing-Syndroms vergesellschaftet sind. W i l k i n s (96) sammelte bis 1948 70 Fälle von Nebennierentumoren bei Kindern unter 12 Jahren. Darunter befanden sich 22 Mädchen, die neben dem AgS auch Symptome des Cushing-Syndroms erkennen ließen. Die Kombination beider Syndrome muß den Verdacht auf ein

Nebennierenrindenmalignom lenken, das allgemein nicht nur mit einer vermehrten Produktion von Androgenen, sondern auch Glukokortikoiden einhergeht (L a b h a r t (45)). Diesem Krankheitsbild dürfte folgende eigene Beobachtung zuzurechnen sein.

Fall: Monika B., geb. 6.11.1943

Familienanamnese: ohne Besonderheiten

Eigenanamnese: Das Kind hat bisher Masern, Keuchhusten und Windpocken durchgemacht.
Die Eltern berichten, daß das Kind nach zunächst normaler Entwicklung seit dem 3. Lebensjahr sehr schnell an Gewicht zugenommen habe, bei allerdings gutem Appetit. Die linke Körperseite sei dabei augenscheinlich immer stärker gewesen als die rechte, was sich besonders an der linken Wange bemerkbar machte.

Erste Klinikaufnahme im Alter von 3 10/12 Jahren

Das Mädchen ist ein ruhiges Kind mit wesentlich älter wirkendem Gesichtsausdruck. Starke Augenbrauen und die Oberlippenbehaarung verstärken diesen Eindruck. Die große Zunge ist bei geöffnetem Munde etwas herausgestreckt. Das Kind spricht mit tiefer Stimme und zeigt neben einer ausgeprägten Schambehaarung auch eine Behaarung auf dem Rücken. Der Körpergeruch weist auf eine Hyperhidrosis hin.
Die Körperlänge beträgt 94 cm (Soll: 98 cm) bei einem Gewicht von 15,8 kg (Soll: 15,3 kg).
Die Röntgenaufnahmen des Schädels und der Handwurzeln (vier Knochenkerne = altersentsprechend) lassen keine Besonderheiten erkennen.
Das Kind wird nach sechswöchigem Klinikaufenthalt mit 2 kg Gewichtszunahme nach Hause entlassen.

Anmerkung 1:
In Klammern werden entweder die Normalwerte, wie sie bei einem altersentsprechenden normal entwickelten Kinde zu erwarten sind, oder das bereits erreichte Entwicklungsalter angegeben (nach E. S c h l e s i n g e r, aus: Einführung in die Kinderheilkunde von Prof. Dr. E. Glanzmann, 4. Aufl., Wien 1958, S.13/14).

Zweite Klinikaufnahme im Alter von 5 4/12 Jahren

Das untersetzt erscheinende Mädchen hat eine Unterlänge von 5 cm und ein Übergewicht von 3,5 kg. Die linke Wange wirkt noch immer voller, der Gesichtsausdruck ist noch älter geworden. Die Behaarung der Oberlippe hat sich verstärkt, die am Rücken ist wie vordem, hinzugekommen ist eine Axillarbehaarung und eine Behaarung des Kinns. Die Fettpolster sind kräftig, die Muskulatur ist normal entwickelt. Die Entwicklung der äußeren Geschlechtsmerkmale hat ebenfalls zugenommen. Sie lassen jetzt eindeutige Symptome des AgS erkennen: dichte Schambehaarung, Clitoris und Labia majora sind auffallend größer geworden.

Sonstige Untersuchungsergebnisse

Blutdruck: 190/100 bzw. 135/115 mm Hg (während der ersten Klinikbehandlung); 145/115 bzw. 115/80 mm Hg (während der zweiten Klinikbehandlung)

Serumcholesterin: 157,2 mg %

Blutcalcium: 9,4 mg %

Blutzucker 130 bzw. 90 mg %

Blutbild: 10 000 Leukozyten, sonst unauffällig (erster Klinikaufenthalt); 6 200 Leukozyten (zweiter Klinikaufenthalt).

Blutzuckerbelastungskurven: unter Adrenalinbelastung unauffällig. Der Staub-Traugott-Versuch zeigt eine Neigung zur diabetischen Glucosebelastungskurve. Beim Insulintest kommt es nur zu einem geringen Abfall des Blutzuckers.

Nierenfunktionsprüfung: normale Ausscheidung bei guter Verdünnung bis 1002 und mangelhafter Konzentration bis 1016.

$G_{rundumsatz}$: + 18,1 %

Die Röntgenaufnahmen der Arme mit Handwurzeln sind unauffällig, ebenso die der Brust- und Lendenwirbelsäule in Bezug auf die Knochenstruktur. Im linken Abdomen findet sich aber ein kirschkerngroßer, unregelmäßig begrenzter dichter Schatten in Höhe des ersten Lendenwirbels. In gleicher Höhe, mehr lateral sind gleichfalls Andeutungen eines Verkalkungsprozesses zu erkennen. In erster Linie muß bei diesem Befund an eine tuberkulöse Ursache gedacht werden. Der negative Ausfall der Tuberkulinproben spricht jedoch gegen eine Tuberkulose. Die Lokalisation der Schatten läßt an eine Nebennierenerkrankung denken.

Die Gonadotropinbestimmung im Urin ergab altersentsprechende Werte. (Die 17-Ketosteroidausscheidung wurde damals nicht bestimmt.)

Epikritische Betrachtung des Falles:

Bei der Patientin treten deutlich heterosexuelle Symptome des AgS auf, daneben aber auch einige des Cushing-Syndroms. Zum ersteren gehören der Virilismus, der sich in der Clitorisvergrößerung, dem Wachstum der Labia majora, der tiefen Stimme und der maskulinen Behaarung zeigt. Zu einer vorzeitigen Skelettreifung ist es noch nicht gekommen, vermutlich, weil die anabole Wirkung der Androgene durch die katabole der Glukokortikoide kompensiert wurde. Für das Cushing-Syndrom würde die Fettleibigkeit sprechen, die sich allerdings nicht in typischer Weise (Büffel-Typ) ausgebildet hat; dies wird auch in den meisten dieser Fälle vermißt. Außerdem sind Hypertonie und Hirsutismus auf das Cushing-Syndrom hinweisende Symptome. Auch die Laboratoriumsbefunde wie der während des ersten Klinikaufenthaltes festgestellte hohe Leukozytenwert, der etwas erhöhte Blutzucker, die Neigung zur diabetischen Glucosebelastungskurve, ferner die herabgesetzte Insulinempfindlichkeit werden beim Cushing-Syndrom beobachtet. Der Grundumsatz ist nicht sicher erhöht. Die beim Cushing-Syndrom oft auftretende Osteoporose ist nicht nachweisbar. Diese ist auch bisher bei einer Kombination des adrenogenitalen mit dem Cushing-Syndrom nicht beschrieben worden (L a b h a r t (45)).

Eine Nachuntersuchung des Kindes fand im Alter von 9 Jahren statt. Sie ergab keine Veränderung des Zustandsbildes. Eine wegen Verdachts auf einen Nebennierentumor vorgeschlagene Operation wurde von den Eltern abgelehnt. Jetzt sollte das Mädchen im Rahmen dieser Arbeit erneut untersucht werden. Die Eltern teilten mit, daß ihr Kind inzwischen im Alter von 9 4/12 Jahren zu Hause gestorben ist. Leider ist die Todesursache nicht eruierbar.

Der gesamte Krankheitsverlauf mit seinen zum Teil eindeutigen Symptomen weist auf eine Nebennierenveränderung hin, und zwar dürfte es sich um eine maligne Entartung des Nebennierenrindengewebes gehandelt haben.

Über einen ähnlichen Fall berichten H a r w o o d und

F l y n n (28). Sie untersuchten einen 6 6/12 Jahre alten Knaben, bei dem eine Hypertrophie der rechten Körperhälfte und eine Genitalhyperplasie auffiel. Als pathologisch-anatomisches Substrat wurde ein Adenocarcinom der rechten Nebenniere gefunden.

e. Zur Therapie der Pseudopubertas praecox

Hormonaktive Tumoren der Gonaden oder Nebennieren müssen in jedem Fall operativ entfernt werden, zumal wenn sie, wie in unserem Fall, mit Symptomen des Cushing-Syndroms vergesellschaftet sind. In diesen Fällen ist ein rechtzeitiges Eingreifen erforderlich.

Anders ist es bei Fällen mit AgS, bei denen eine Überfunktion der Nebennierenrinde infolge Hyperplasie vorliegt. Hier ist eine Operation kontraindiziert, da es durch kompensatorische Hyperplasie des belassenen Gewebes rasch zum Rezidiv kommen würde. Diese Form ist ein dankbares Objekt der von W i l k i n s (91) eingeführten Cortisontherapie. Nach H o h l w e g (31) vermindert das Zwischenhirn auf Grund des erhöhten Cortisongehaltes im Blut seine Impulse auf die corticotrope Hypophysenvorderlappenfunktion (ACTH). Dies hat eine Abnahme der Androgenproduktion in der Nebenniere und damit eine Normalisierung der vorher gehemmten gonadotropen Hypophysenvorderlappenfunktion zur Folge.

II. Die Pubertas praecox

a. Lagebeziehungen der für die Pubertätsentwicklung wichtigen Hirnabschnitte (Hypothalamus-Hypophysensystem)

Durch anatomische und tierexperimentelle Untersuchungen konnte gesichert werden, daß dem Tuber cinereum im Hypothalamus eine wichtige Bedeutung für die Pubertätsentwicklung zukommt. In der Fossa intercruralis tritt das Tuber cinereum zwischen Sehnervenkreuzung und Corpora mamillaria an die freie Oberfläche. Der extraselläre Teil der Hypophyse, zu dem Infundibulum und Infundibularstiel der Neurohypophyse sowie die Pars infundibularis der Adenohypophyse gehören, verbindet den Hypothalamus mit dem intrasellären Abschnitt der Hypophyse mit ihrem Vorder-, Zwischen- und Hinterlappen.

Histologisch besteht das Tuber cinereum vor allem aus einem hypophysenfernen, lateralen Zentrum mit locker stehenden Nervenzellen und einem hypophysennahen, medialen Zentrum mit kleinen dichtstehenden Nervenzellen. Nach S p a t z und Mitarbeitern (10, 87) ist im medialen Feld ein die Sexualentwicklung förderndes Zentrum anzunehmen. Die aus seinen Nervenzellen stammenden feinen, kurzen Nervenfasern, von S p a t z und W i n g s t r a n d (22) als Tractus tuberohypophyseus bezeichnet, enden bereits im Infundibulum und Infundibularstiel, während die großkalibrigen Nervenfasern aus dem lateralen Feld als Tractus supraoptico-hypophyseus bis in die Neurohypophyse reichen.

b. Pathogenese

1. M a r b u r g (55) schrieb 1913 einer Erkrankung der Epiphyse eine ausschlaggebende Rolle in der Pathogenese der Pubertas praecox zu. Davon ausgehend, daß die gesunde Epiphyse bis zur Pubertät einen Wirkstoff produziert, der die Hypophysenwirkung neutralisiert, erklärt er eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung mit einem Hypopinealismus. Diese Theorie wird auch heute noch von einigen Autoren (u.a. K i t e y (38), K u p (43)) diskutiert. Dagegen spricht die Tatsache, daß es viele autoptisch gesicherte Fälle von Pubertas praecox gibt, bei denen die Zirbel völlig erhalten ist und normale Gewebsstruktur aufweist. Umgekehrt sind Zirbeltumoren beschrieben worden, die ohne Pubertas praecox verliefen. Tierexperimentell konnte D a n d y (13) nach sicherer Entfernung der Epiphyse bei Meerschweinchen keinerlei Anzeichen einer vorzeitigen Geschlechtsentwicklung beobachten.

L u c e (53) vermutete schon 1922, daß nicht die tumoröse Veränderung der Zirbel ausschlaggebend für die sogenannte pineale Pubertas praecox sei, sondern die dadurch auftretende intracranielle Raumbeengung und Druckwirkung auf den Zwischenhirnboden, die durch den oft begleitenden Hydrocephalus occlusivus noch verstärkt werden kann. L a n g e - C o s a c k (47) ist der Ansicht, daß die Pubertas praecox bei Pinealistumoren letztlich immer hypothalamischer Genese ist.

2. Die Bedeutung des Hypothalamus bzw. des Tuber cinereum erkannten D r i g g s und S p a t z (15) bei einem klinisch gut durchuntersuchten und autoptisch gesicherten Fall von cerebraler Pubertas praecox. Bei der Hirnsektion fanden sie dicht hinter dem Infundibulum einen etwa kirschkerngroßen weißen Tumor. Epiphyse und Hypophyse waren nicht verändert. Histologisch zeigte das Tumorgewebe eine auffallende Ähnlichkeit mit dem des Tuber cinereum. Die Autoren schrieben den Nervenzellen zunächst eine endokrine Funktion zu, deren Vermehrung (hyperplastische Mißbildung) zu erhöhter Produktion des die Geschlechtsentwicklung stimulierenden Neurosekrets führt. M e y e r (57) glaubt in seinem Fall Ganglienzellen mit Sekretvakuolen, was für eine Neurosekretion sprechen könnte, gesehen zu haben. Die notwendige Folgerung hieraus, mit Tuber-cinereum-Extrakten eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung auszulösen, fand in Experimenten von W e s t p h a l (95) keine Bestätigung. Dies spricht gegen eine Neurosekretion der Tuber-cinereum-Zellen. S p a t z (86) erklärte später die Pubertas praecox bei hyperplastischen Mißbildungen des Tuber cinereum mit der Vergrößerung des nervösen Aufnahmeapparates für Reize aus der Adenohypophyse. Der Beobachtung von D r i g g s und S p a t z folgten viele Versuche, die das Vorhandensein und die Notwendigkeit des Sexualzentrums im Tuber cinereum bestätigten. So schalteten B u s t a m e n t e , S p a t z , W e i s s c h e d e l (10) und V. G a u p p , S p a t z (22) in Tierversuchen diese mit der Sexualentwicklung im wahrscheinlichen Zusammenhang stehende Region unter Schonung der Hypophyse aus. Doppelseitige Zerstörung des hypophysennahen Areals bei infantilen Tieren führte zum Ausbleiben der Geschlechtsreifung, bewirkte sogar Rückbildung entwickelter Keimdrüsen. N o w a k o w s k i (86) gelang es, durch elektrische Reizung des hypophysennahen Areals des Tuber cinereum beim Kaninchen Ovulation auszulösen. Eine Störung der Geschlechtsreifung trat auch bei sogenannter hoher Hypophysenstieldurchtrennung ein. Daraus wird gefolgert, daß der suprasellären Hypophyse eine große Bedeutung zukommt, sie kann sogar kompensatorisch für den Hypophysenvorderlappen eintreten (V. G a u p p und S p a t z).
Diese Versuche ergeben, daß sich im Tuber cinereum, und

zwar im hypophysennahen medialen Areal, ein für die Sexualentwicklung notwendiges Zentrum befinden muß. Es stellt sich die Frage, in welcher Weise man sich die Beziehungen und Verbindungen zwischen Sexualzentrum, Hypophyse und Keimdrüsen vorzustellen hat.

c. Funktionelle Beziehungen zwischen hypothalamischem Sexualzentrum, Hypophyse und Keimdrüsen

Aus Tierversuchen geht hervor, daß enge funktionelle Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse bestehen müssen. Inplantierte Hypophysen bei hypophysektomierten Tieren sezernieren nur dann Gonadotropine, wenn sie in die Gegend des Zwischenhirns eingepflanzt werden. G u i l l e m i n und R o s e n b e r g (24) stellten bei Versuchen mit Gewebskulturen der vorderen Hypophyse fest, daß die hormonale Aktivität erst nach Zugabe eines Hypothalamusexplantats wieder einsetzte. Dies weist auf eine Stimulation der gonadotropen Hypophysenvorderlappenfunktion durch den Hypothalamus hin. Auf welchem Wege die Stimulation erfolgt, ist noch umstritten. Daß nervöse Verbindungen zwischen Hypothalamus und Neurohypophyse bestehen, hat die Darstellung des Tractus supraoptico-hypophyseus und seiner Ursprungskerne nach der Gomori-Methode bewiesen (B a r g m a n n (3)).

Schwieriger ist die Untersuchung der Verknüpfung des Hypothalamus mit der Adenohypophyse. Anatomische Untersuchungen von S p a t z und Mitarbeiter (87), N o w a k o w s k i (61) und C h r i s t (11) ließen auf eine zentripetale humero-neurale Erregungsleitung schließen. Dem Endplexus des Tractus tubero-hypophyseus wird eine chemorezeptorische Funktion zugeschrieben, die auf Reize von den in den infundibulären Gefäßen zirkulierenden gonadotropen Hormonen eingestellt ist. Die Erregung wird über den Tractus zum hypophysennahen Areal des Tuber cinereum geleitet. Dies steht demnach unter dem Einfluß der Adenohypophyse. Vom Sexualzentrum geht eine efferente Verbindung über das Rückenmark zu den Keimdrüsen, die von K r ü c k e (41) bebeschrieben und Tractus parependymalis genannt wurde. L a b h a r t (45) hält eine zentrifugale neurohumorale Erregungsleitung am ehesten für möglich. Das von den

Tuber-cinereum-Zellen produzierte Neurosekret wird entlang des Tractus tuberohypophyseus geleitet und gelangt durch das Gefäßnetz des Infundibulums in die Adenohypophyse. Die Folgerung hieraus jedoch wäre, daß sich durch Substitution von Zwischenhirnsubstanz oder -Extrakt eine Frühreife experimentell erzeugen ließe; dies ist bisher aber nicht gelungen.

Wie verschieden die Auffassungen über die Verknüpfung von Hypothalamus und Hypophyse sind, zeigt die Theorie von G a g e l (20) sowie S t o t i j n und N a u t a (88). Sie unterscheiden zwei antagonistisch wirkende Reaktionsareale im Hypothalamus. Nachdem das caudale Areal über den Gehalt der Adenohypophyse an gonadotropen Hormonen auf zentripetalem Blutweg, zu dem auch die glomerulusartigen Gefäßschlingen der Eminentia mediana gerechnet werden, unterrichtet wird, kann es bei Ansteigen des Hormongehaltes entweder über den Halssympathicus oder direkt über das orale Reaktionsgebiet hemmend eingreifen. Durch kleinste Tumoren oder intracranielle Druckerhöhung kann die über das Gefäßsystem gehende Kontrolle unterbrochen werden, während das orale Reaktionsareal noch unbeteiligt ist und die Hypophyse auf nervösem Wege zur Produktion von Hormonen anregt. Durch weitere Druckerhöhung kann schließlich auch dieser Nervenweg geschädigt werden, woraus ein Hypogenitalismus resultieren könnte. Anatomisch konnte jedoch bisher keine durchgehende Nervenverbindung zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse gesichert werden.

Abschließend sei noch auf die von H o h l w e g und J u n k m a n n (30, 31 , 32) entwickelte Hypothese hingewiesen:"Das auf einen bestimmten Sexualhormonspiegel reagierende Sexualzentrum regelt die Tätigkeit der Hypophyse in dem Sinne, daß bei eingetretenem Mangel an Sexualhormon auf nervösem Wege eine verstärkte gonadotrope Vorderlappensekretion zustande kommt, die ihrerseits rein hormonal zu vermehrter Produktion von Keimdrüsenhormon führt. Letzteres wirkt dann wieder direkt oder indirekt auf das Zentrum zurück." Entscheidend ist die Empfindlichkeit der Nervenzellen des Sexualzentrums gegenüber dem Sexualhormongehalt des Blutes. Ein infantiles Zentrum ist besonders empfindlich, d.h. es gibt schon bei sehr niedrigem Keimdrüsen-

Hormongehalt keine weiteren Produktionsaufträge an den Hypophysenvorderlappen ab. Durch zu frühe Abnahme der Empfindlichkeit könnte eine Pubertas praecox erklärt werden, indem sich die Impulse auf die gonadotrope Hypophysenvorderlappenfunktion verstärken. Eine Umstellung der Empfindlichkeit des Sexualzentrums im Sinne einer Abnahme kann sicher Folge verschiedener pathologischer Prozesse sein. Forschungen haben ergeben (D i e p e n (14)), daß Teile des Gehirns, zu denen Hypothalamus, Infundibulum und Hypophysenstiel gehören, hinter der gewaltigen Entfaltung des Großhirns zurückbleiben. Dabei kommt es zu passiven Verschiebungen und Veränderungen ihrer Form und Lage, indem sie sich dem stärkeren Wachstumsdruck anpassen müssen. Es ist denkbar, daß es während dieser Vorgänge zu fehlerhaften Anlagen kommt, die auch das Sexualzentrum betreffen können, wodurch im Sinne der Hohlweg'schen Theorie die Empfindlichkeit des Zentrums gegen Sexualhormone abnimmt. Diese Fehlbildungen bzw. -anlagen können so klein sein, daß sie neben der Pubertas praecox keine weiteren klinischen Symptome zu verursachen brauchen und so der Beobachtung entgehen. Bei allen bisher als konstitutionell beschriebenen Pubertas-praecox-Fällen sind begreiflicherweise keine Operationen vorgenommen worden. Auch autoptisch ist bisher noch keine vorzeitige Geschlechtsentwicklung beschrieben worden, die ohne jeglichen pathologischen Befund im Hypothalamus einhergegangen ist, so daß die Annahme einer konstitutionellen Form der Pubertas praecox nicht bewiesen werden kann. Es ist daher berechtigt anzunehmen, daß bei jeder sogenannten konstitutionellen, idiopathischen Pubertas praecox ein pathologisch-anatomisches Substrat in Form einer Fehlbildung des Tuber cinereum zu Grunde liegt.

d. Klinik der cerebral ausgelösten Pubertas praecox

Der Hypothalamus ist der Sitz eines übergeordneten Apparates, der das ganze vegetative System koordiniert. Daraus ist erklärlich, daß Tumoren und andere Affektionen des Hypothalamus neben einer Pubertas praecox auch andere Funktionsstörungen verursachen können. Dies kann für die Differentialdiagnose der vorzeitigen Geschlechtsentwick-

lung von Bedeutung sein.

Neben der sexuellen Frühreife sind meist auch andere Funktionen des Kindes acceleriert. So kann es zu beschleunigter somatischer Entwicklung, die fast regelmäßig anzutreffen ist, zur psychosexuellen, psychischen und intellektuellen Frühreife kommen. Der Beginn der Accelerationserscheinungen variiert sehr stark. Sie können in der Zeit von der Geburt bis zur unteren Grenze des normalen Pubertätsbeginns auftreten. Es wurden Fälle beschrieben, bei denen die Kinder schon bei der Geburt übernormal groß waren, ein auffallend großes Genitale, eine tiefe Stimme hatten oder andere Zeichen einer sexuellen Entwicklung aufwiesen (D r i g g s und S p a t z (15), C o o k s t o n (12), L ö s k e n und S c h u l t z - B a l l u f f (52)). Das Auftreten der einzelnen Accelerationssymptome ist von Fall zu Fall verschieden. Während bei der normalen Pubertät die Entwicklungserscheinungen in fast gesetzmäßiger Reihenfolge auftreten, ist das bei der Pubertas praecox im allgemeinen nicht der Fall. Bei den Mädchen kommt es in den meisten Fällen zunächst zur Vergrößerung der Mammae, aber auch vaginale Blutungen und Entwicklung der Geschlechtsbehaarung können als erstes Symptom auftreten.

Die vorzeitige somatische Entwicklung drückt sich in Körpergewicht und -größe, in der Reife des Skeletts sowie zuweilen des Gebisses aus, deren Entwicklungsgrade jedoch meist nicht übereinstimmen, sondern mehr oder weniger Disharmonien untereinander aufweisen. Das von S t u t t e (90) beschriebene 4 1/12jährige Mädchen hatte z.B. die Körpergröße einer 7-, das Körpergewicht einer 6Jährigen, während Skelett- und Zahnalter einer 4-5Jährigen entsprachen. Die vorzeitige Skelettreifung führt zu einem vorzeitigen Epiphysenschluß. Dies hat zur Folge, daß die Kinder zunächst durch die rasche Größenzunahme ihren Altersgenossen voraus sind, während später ihre Größe weit unter dem Durchschnittswert liegt. Je früher die Pubertät eintritt, um so kleiner ist entsprechend der kürzeren Wachstumsdauer die endgültig erreichte Größe. Gelegentlich haben die Kinder ein chondrodystrophisches Aussehen.

Die psychische, psychosexuelle und intellektuelle Entwicklung wie auch die Zahnentwicklung bleiben in den meisten

Fällen hinter der somatischen und sexuellen Reife zurück, indem sie dem wirklichen Alter des Kindes entsprechen. H. und M.-L. S t u t t e (92) kamen nach Sichtung von 229 Literaturfällen zu folgendem Ergebnis: Bei 89 dieser Fälle wurden in Bezug auf die Intelligenz keine Angaben gemacht, 39 Kinder waren altersentsprechend entwickelt, 54 retardiert und 47 acceleriert in psychisch-intellektueller Hinsicht.

Andere Pubertas-praecox-Fälle gehen mit Anfällen einher (z.B. epileptiforme Anfälle oder Lachkrämpfe). Weiterhin sind grobe psychopathologische Symptome wie Wutparoxysmen, erethisches Verhalten, Depressionszustände mit Suizidideen beschrieben worden. Diese Pubertas-praecox-Formen sind meist begleitet von anderen auffälligen hypothalamischen Symptomen. Häufig können röntgenologisch, encephalographisch oder arteriographisch cerebrale Veränderungen nachgewiesen werden. Das Auftreten und die Schwere solcher Symptome hängen natürlich von der Lokalisation und der Ausdehnung des Prozesses ab. Die Pubertas praecox bei Tumoren der hypothalamischen Region tritt allgemein früher auf als die nach entzündlichen Prozessen des Gehirns. In den letzteren Fällen liegt die ursächliche Erkrankung (Meningitis, Encephalitis verschiedener Genese) oft schon in der Säuglingszeit oder frühen Kindheit. Sie kann aber auch abortiv abgelaufen sein, so daß die Anamnese in dieser Beziehung keinen Anhaltspunkt gibt.

Abschließend seien noch einige Krankheitsbilder erwähnt, die neben anderen Symptomen mit einer cerebral ausgelösten Pubertas praecox einhergehen können. Das Albright-Syndrom ist gekennzeichnet durch folgende drei Symptome: polyostotische fibröse Dysplasie, Pigmentanomalien und endokrine Dysfunktionen, die besonders in einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung meist zwischen 2. und 7. Lebensjahr in Erscheinung treten.

Eine weitere Ursache der echten Pubertas praecox kann zuweilen die Neurofibromatosis sein, die mit typischen Veränderungen der Haut und Iris einhergehen kann. S e c k e l (75) berichtet über einen Knaben, bei dem es durch diese Krankheit im 6. Lebensjahr zu einer vorzeitigen genito-

somatischen Entwicklung gekommen war.
J o l l y (34) beobachtete eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung bei einem 5jährigen Mädchen, das unter einer tuberösen Hirnsklerose litt.

e. Eigene Beobachtungen von Pubertas praecox

Während der Zeit von 1951 - 1959 kamen in der Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin sechs Fälle echter Pubertas praecox zur Beobachtung, und zwar handelte es sich um vier Mädchen und zwei Knaben.

I. Fall: Wolfgang Sch., geb. 20.11.1940

Familienanamnese: Die Eltern sind gesund, von drei Geschwistern haben zwei einen angeborenen Herzfehler.

Eigenanamnese: normaler Schwangerschafts-und Geburtsverlauf
Geburtsgewicht: 4500 g
Geburtslänge: 54 cm
Erste Zähne im Alter von 7 Monaten
Laufen im Alter von 12 Monaten
Sprachentwicklung im 2. Lebensjahr
Beginn des Zahnwechsels mit 4 Jahren (6-7)
Kinderkrankheiten: Masern, Keuchhusten, Mumps

Genitosomatische Entwicklung: Eine tiefe Stimme sei schon bei der Geburt aufgefallen. Etwa im Alter von 5 Monaten bemerkte die Mutter eine beginnende Schambehaarung und ein übernormal großes Genitale. Im Gesicht traten immer wieder kleine "Pickel" auf. Während der ersten Lebensjahre wuchs der Junge sehr rasch, er brauchte zum Beispiel alle drei Monate größere Schuhe. Seit dem 9. Lebensjahr ist er nur noch langsam gewachsen. Er hatte zu dieser Zeit bereits ein völlig entwickeltes Genitale. Außerdem machte sich eine beginnende Libido bemerkbar. (Er wurde deshalb mit Luminal behandelt.) Aggressive Tendenzen oder psychosexuelle Entgleisungen wurden jedoch nicht beobachtet.
Da das Kind geistig sehr rege war, wurde ihm schon mit 5 Jahren Einzelunterricht erteilt. Im Spiel und in seinen Beschäftigungsneigungen hat es sich durchaus altersent-

sprechend entwickelt. Der Junge hat viel mit kleineren Kindern gespielt, sie bemuttert, da er von älteren Kindern nicht für voll genommen und von gleichaltrigen gehänselt wurde.

Klinikaufnahme im Alter von 10 8/12 Jahren

Genitosomatische Entwicklung: Der Körperbau des Jungen erinnert an den eines chondrodystrophischen Minderwuchses. Das Kind spricht mit tiefer männlicher Stimme. Auf der Haut und der Brust befinden sich zahlreiche Acnepusteln. Das Gebiß ist bereits vollständig entwickelt (11-13 Jahre). Der Bartwuchs scheint stark zu sein, da sich der Junge jeden Tag rasieren muß. Rumpf und Beine zeigen reichliche Behaarung. Die Pubes haben die Begrenzung des männlichen Typs (16-17 Jahre). Penis und Scrotum sind bereits wie bei einem ausgewachsenen Mann entwickelt, auch die Testes haben Erwachsenengröße erreicht.
Die Körpergröße beträgt 144 cm (135 cm) und das Gewicht 49 kg (30,7 kg). Während seine Größe einem 12 4/12jährigen Knaben entspricht, hat er das Gewicht eines 14-15Jährigen.

Befunde:

Röntgenaufnahmen der Handwurzeln: Die Knochenkerne sind vollständig entwickelt (17-18 Jahre); das Sesambein an der Daumenbasis ist vorhanden (Erscheinen zwischen dem 10.-11. Lebensjahr).
Die 17-Ketosteroidausscheidung im 24-Stunden-Urin beträgt 8,5-12,5 mg (siehe Anmerkung 2).

Anmerkung 2:
Normalwerte der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin
bis 5 J.: Knaben 2,4- 3,6 mg; Mädchen 1,2- 3,0 mg
bis 10 J.: Knaben 4,1- 8,2 mg; Mädchen 3,0- 6,0 mg
bis 14 J.: Knaben 8,0-13,0 mg; Mädchen 3,0-12,0 mg
Männer: 10,0-34,0 mg; Frauen 3,0-22,0 mg
(H i n s b e r g (29))

Anmerkung 3:
S c h w e n k und O h n d o r f (79) konnten Gonadotropin im Urin bei Mädchen frühestens im Alter von 10 1/12 J., bei Knaben im Alter von 12 7/12 J. nachweisen.

Anmerkung 4:
Pregnandiol läßt sich vom 14.-15. Lebensjahr ab während der Lutealphase im Urin nachweisen. Bei der reifen Frau werden während der Follikelphase 0,07-0,51 mg/100 ccm Harn und in der Lutealphase 0,06-1,81 mg/100 ccm Harn ausgeschieden (H i n s b e r g (29)).

Auf den Röntgenaufnahmen des Schädels stellen sich gering vermehrte Impressiones digitatae dar.
Die ophthalmologische sowie neurologische Untersuchung ergibt keinen von der Norm abweichenden Befund.
Das Elektroencephalogramm läßt auf keine cerebrale Störung schließen.

Erste Nachuntersuchung im Alter von 15 8/12 Jahren
Körpergröße: 145 cm, entspricht einem 12-13jährigen Jungen;
Körpergewicht: 55 kg, das Gewicht eines 15-16Jährigen.
Wolfgang ist in seinem Wachstum zurückgeblieben, während sein Gewicht altersentsprechend ist.
Die 17-Ketosteroidausscheidung entspricht seiner biologischen Entwicklung.

Zweite Nachuntersuchung im Alter von 17 9/12 Jahren
Körpergröße: 145 cm
Körpergewicht: 57,3 kg
Im Vergleich zur ersten Nachuntersuchung kann festgestellt werden, daß Wolfgang in den letzten zwei Jahren nicht mehr gewachsen ist und nur wenig zugenommen hat. Er hat die durchschnittliche Erwachsenengröße nicht erreicht. Eine Bestätigung des Ausgewachsenseins gibt die Röntgenaufnahme der Handwurzel, die eine vollständige Synostose der Radius- und Ulnaepiphyse zeigt, was sonst mit 18 Jahren noch nicht der Fall ist.
Geistig hat sich Wolfgang normal entwickelt, er hat ein Abitur in Mathematik abgelegt und ist jetzt als Buchhalter tätig. Diese Arbeit macht ihm Freude, und er ist ihr auch gewachsen. Während der Unterhaltung macht er einen sympathischen und aufgeschlossenen Eindruck und scheint durch seine unterdurchschnittliche Größe nicht sonderlich gehemmt zu sein.

Ätiologisch-pathogenetische Betrachtung des Falles
Gegen eine hypernephrogene Frühreife sprechen u.a. der normale Blutdruck von 115/75 mm Hg, der negative Ausfall des Wassertestes nach Robinson-Kepler-Power und die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin, die mit 8,5-12,5 mg für das Alter von 10 3/4 Jahren zwar erhöht ist, der vorgeschrittenen biologischen Entwicklung jedoch entspricht.
Auch sprechen die gleich großen Testes von normaler

Erwachsenengröße dagegen. Diese Tatsache dürfte gleichzeitig eine gonadal bedingte Frühentwicklung ausschließen.

Übrig bleibt die hypothalamisch-diencephal ausgelöste Pubertas praecox. Anhaltspunkt dafür könnten der pathologische Ausfall einiger Zwischenhirnfunktionsprüfungen wie des Volhard'schen Wasserversuchs und der Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong geben. Auf ein cerebrales Geschehen kann auch die angedeutete hydrocephale Schädelbildung hinweisen. Die lange Beobachtungszeit des Verlaufs bis Ende des 18. Lebensjahres schließt wohl einen wachsenden Tumor im Cerebrum aus; denn auch bei der letzten Untersuchung gab der Patient keine auf einen Tumor hinweisenden Symptome an. Ein abgelaufener entzündlicher Prozeß des Gehirns kann anamnestisch ausgeschlossen werden. Es ist anzunehmen, daß es sich eher um eine Entwicklungsmißbildung im Bereich des Hypothalamus handelt, die im Sinne der Hohlweg'schen Theorie zur Pubertas praecox geführt hat.

II. Fall: Wolfgang B., geb. 30.7.1948

Familienanamnese: ohne Besonderheiten

Eigenanamnese: normaler Schwangerschafts- und Geburtsverlauf
Geburtsgewicht: 3600 g
Geburtslänge: 52 cm
Erscheinen der ersten Zähne im Alter von 4 Monaten (7-8 Monate)
Laufen im Alter von 12 Monaten
Sprachentwicklung mit 2 Jahren

Beginn des Zahnwechsels im Alter von 5 Jahren (6-7 Jahre)
An Krankheiten wurden Windpocken, Masern, Keuchhusten und Pneumonie durchgemacht.

Genitosomatische Entwicklung: Als Säugling gedieh der Junge gut. Mit etwa 6 Monaten hatte er bereits eine tiefere Stimme, mit 8 Monaten fiel der Mutter die überdurchschnittliche Körpergröße auf. Im 7. Lebensjahr begann die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Im Alter von 8 Jahren wurde die erste Ejakulation beobachtet.

Klinikaufnahme im Alter von 8 10/12 Jahren

Genitosomatische Entwicklung: Es handelt sich um einen kräftigen, großen Jungen mit gut entwickelten Fettpolstern,

der den Eindruck eines 14jährigen Knaben macht.
Die Körpergröße beträgt 153 cm (127 cm) und das Gewicht 45,5 kg (26,4 kg). Während er in der Größe einem 13 10/12-Jährigen entspricht, gleicht sein Gewicht einem 14 2/12jährigen Knaben.

Abb. 1: Wolfgang B. (II. Fall) im Alter von 8 10/12 Jahren, rechts ein gleichaltriges, normal entwickeltes Kind.

Die sexuelle Entwicklung ist weit vorgeschritten. Der Penis ist auffallend groß. Das Kind onaniert häufig. Die Pubes- und Axillarbehaarung gleichen einem 14-16jährigen Jungen. In der Brustdrüse sind Knoten palpabel, was wohl im Sinne einer Pubertätsgynäkomastie gedeutet werden kann (normalzeitiges Auftreten im Alter von 13-14 Jahren).
Auf geistigem Gebiet entspricht der Junge knapp seinem Alter. In der Schule gehört er zum Durchschnitt. Während der Untersuchung und im Gespräch macht Wolfgang einen unbeholfenen, ängstlichen und gehemmten Eindruck.

Befunde:

Röntgenaufnahmen der Handwurzeln: Es sind 11 Knochenkerne entwickelt (Soll: 11), die jedoch deutlich größer sind, als es dem Alter entspricht. Außerdem zeigt sich beginnende Synostosenbildung. An der Daumenbasis ist bereits das Sesambein in der Sehne des Musculus adductor pollicis vorhanden (10-11 Jahre).
Die Untersuchung des 24-Stunden-Urins auf 17-Ketosteroide ergibt 6,2 mg.

Die Röntgenschädelaufnahme zeigt keine Besonderheiten, die Sella ist unauffällig, die Ventrikel sind normal konfiguriert. Die ophthalmologische sowie die neurologische Untersuchung ergeben keinen von der Norm abweichenden Befund.

Im Elektroencephalogramm sind Zeichen eines Herdbefundes occipital links erkennbar, die auch in der Kontrolluntersuchung auftreten.

Auffallend sind die am ganzen Stamm verteilten hellbraunen, nicht über das Hautniveau hervorragenden Pigmentflecke von Stecknadelkopf- bis Fünfmarkstückgröße. Die normalen Knochenbefunde der Röntgenaufnahmen des Ober- und Unterschenkels sowie des Beckens ergeben jedoch keinen Anhalt für einen Morbus Albright.

Erste Nachuntersuchung im Alter von 9 5/12 Jahren

Körpergröße: 160 cm (130 cm), entspricht einem 15Jährigen; Körpergewicht: 54 kg (27,8 kg), entspricht einem 16Jährigen. Die geistige Entwicklung hat kaum Fortschritte gemacht. In der Schule kommt der Junge nicht mehr mit; er wurde deshalb ein Jahr zurückgestellt. Jetzt soll er in einer Hilfsschule aufgenommen werden.

Zweite Nachuntersuchung im Alter von 10 2/12 Jahren

In der Zwischenzeit war der Junge nicht krank und hatte keinerlei Beschwerden. Man kann sich relativ gut mit ihm unterhalten, er gibt hinreichend Auskunft auf Fragen. Er besucht jetzt eine Hilfsschule und kommt dort gut mit. Die freie Zeit verbringt er im Kindergarten, abends holt er seine Mutter von der Arbeit ab. Er hat einen 13jährigen Freund, mit dem er Fußball spielt, andere Spiele sind ihm nicht bekannt. Auch mit seiner "Spielfreundin", wie er sie selbst nennt, spielt er Fußball. Zu Hause ist er gut erziehbar, ein "guter Junge" und hilft der Mutter im Haushalt z.B. abtrocknen. Für handwerkliche Dinge oder Beschäftigungen wie Lesen hat er keinerlei Interesse. Wolfgang hat eine noch durchaus kindliche Psyche. Er steht im Grunde seiner körperlichen Entwicklung hilflos gegenüber. Jedoch schien der Mutter bisher eine Aufklärung nicht nötig, "da Wolfgang eben noch ein richtiges Kind ist".

Körpergröße: 163,4 cm (133 cm)
Körpergewicht: 60 kg (29,5 kg)
Während die Größe einem 15 6/12Jährigen entspricht, gleicht das Körpergewicht einem 17Jährigen.
Eine neuerliche Untersuchung des 24-Stunden-Urins ergibt an 17-Ketosteroiden 10,3 mg und Gonadotropinen 24 ME, beides Werte eines ausgewachsenen reifen Mannes.
Der Junge befindet sich zur Zeit noch im Stimmbruch. Sein Genitale entspricht dem eines ausgewachsenen Mannes. Die masturbatorische Aktivität hat nach Aussagen der Mutter nachgelassen.

Ätiologisch-pathogenetische Betrachtung des Falles
Auch in diesem Fall kann eine hypernephrogen sowie gonadal bedingte Frühreife durch die vorliegenden Befunde ausgeschlossen werden.
Auf eine hypothalamische Pubertas praecox können einige pathologisch ausfallende Zwischenhirnfunktionsproben hinweisen wie der Volhard'sche Wasserversuch mit Neigung zur Wasserretention (der Robinson-Kepler-Power-Versuch fällt normal aus) und die anormalen Pigmentationen.
Wie sich der im Elektroencephalogramm gefundene Herd occipital links deuten läßt, ist unklar. Sollte er die Auslösung der Pubertas praecox verursacht haben, was bei dieser Lokalisation kaum anzunehmen ist, so müßten wohl auch andere gröbere auf einen Hirntumor hinweisende Symptome vorhanden sein. Es ist daher eher wie auch in Fall I an eine entwicklungsbedingte Mißbildung im Bereich des hypothalamischen Sexualzentrums zu denken.

III. Fall: Ingrid Sch., geb. 22.5.1955

Familienanamnese: ohne Besonderheiten
Eigenanamnese: normaler Schwangerschafts- und Geburtsverlauf
Geburtsgewicht: 3750 g
Geburtslänge: 54 cm
Erste Zähne im Alter von 7 Monaten
Laufen mit ungefähr einem Jahr
Sprachentwicklung mit 1 1/2 Jahren
Mit 3/4 Jahren hat das Kind eine Otitis media durchgemacht.

Genitosomatische Entwicklung: Im Alter von 9 Monaten ist der Mutter eine geringe Brustvergrößerung aufgefallen. Anfang des 2. Lebensjahres machte sich eine Wachstumsacceleration bemerkbar. Mit einem Jahr hatte das Kind mehrmals hintereinander in vierwöchigem Abstand einen Tag lang menstruiert. Die Blutungen setzten dann aus, um nach einem halben Jahr wieder zu beginnen. Sie traten bis Ende des 2. Lebensjahres regelmäßig alle vier Wochen auf; danach blieben sie wieder aus. Mit 2 8/12 Jahren hatte das Kind eine Körpergröße von 105 cm (89 cm) und ein Gewicht von 17,8 kg (12,8 kg). Es entsprach in beidem einem 4 10/12jährigen Mädchen.

Klinikaufnahme im Alter von 2 10/12 Jahren

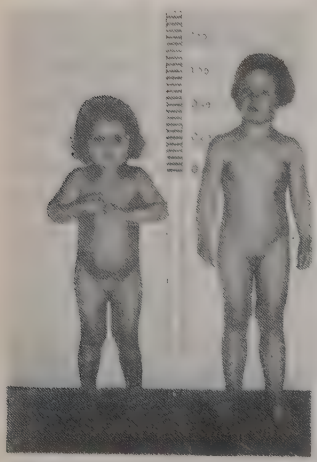

Abb. 2: Ingrid Sch. (III.Fall) im Alter von 2 10/12 Jahren, links ein gleichaltriges, normal entwickeltes Kind.

Das Kind hat jetzt eine Körpergröße von 105 cm (90 cm) und ein Gewicht von 19,3 kg (13,1 kg). Es hat also in 2 Monaten 1,5 kg bei gleichbleibender Körpergröße zugenommen.

Genitosomatische Entwicklung: Es zeigt sich bereits eine beginnende Axillar- und eine Pubesbehaarung. Die Mammae sind relativ stark entwickelt, rechts mehr als links. Drüsenkörper ist gut tastbar. Die Labia minora sind größer als normal; die Labia majora und die Clitoris sind nicht vergrößert. Das Gebiß ist altersentsprechend entwickelt.

Das Kind macht einen aufgeweckten Eindruck, erfaßt die neue Umgebung im Krankenhaus schnell und nimmt regen Anteil an ihr. Seine geistige Entwicklung ist, soweit das sich schon beurteilen läßt, durchaus altersentsprechend.

Befunde:

Eine vorzeitige Knochenkernentwicklung im Röntgenbild zeigen die Oberschenkel- und Handwurzelaufnahmen: Der Trochanter major entspricht in seiner Entwicklung etwa einem 6jährigen Kinde. Auch der proximale Femurkern und die Größe des Femurschaftes liegen weit über dem Altersdurchschnitt. Es sind bereits neun Handwurzelkerne vorhanden (Soll: 5), entsprechend einem 7-8jährigen Kinde.

Hormonuntersuchung des 24-Stunden-Urins:

Follikel-stimulierendes-Hormon: 10 ME (s.Anmerkung 3, S.26)

Pregnandiol: 0,9 mg (s. Anmerkung 4, S. 26); ob von diesem Wert auf einen biphasischen Menstruationszyklus geschlossen werden darf, ist fraglich. Die cytologische Untersuchung des Vaginalabstriches läßt jedoch insgesamt das Bild einer frühen Corpus-luteum-Phase erkennen.

Die Röntgenaufnahmen des Schädels sind unauffällig.

Die ophthalmologische sowie die neurologische Untersuchung ergeben keinen von der Norm abweichenden Befund.

Nachuntersuchung im Alter von 2 11/12 Jahren

Körpergröße: 105 cm

Körpergewicht: 20,5 kg

Innerhalb eines Monats hat das Kind 1,2 kg zugenommen bei gleichbleibender Körpergröße, die einem 4 10/12jährigen Mädchen entspricht. Das Gewicht gleicht dem eines 6 10/12 Jahre alten Mädchens.

Ätiologisch-pathogenetische Betrachtung des Falles

Eine Nebennierenveränderung kann sicher ausgeschlossen werden, da die auftretenden Menstruationen Ausdruck einer schon im Gang befindlichen Keimdrüsenfunktion sind. Im intravenösen Pyelogramm zeigen sich normale Verhältnisse. Der Blutdruck ist ebenfalls mit 90/70 mm Hg im Bereich des Normalen.

Die gonadale Ätiologie kann durch das Vorhandensein von Follikel-stimulierendem-Hormon und dem wahrscheinlich biphasischen Menstruationszyklus mit Nachweis von Pregnandiol

ausgeschlossen werden.
Eine genauere Ursache festzustellen, ist in diesem Falle noch nicht möglich, dazu bedarf es einer längeren Beobachtungszeit. Es ist aber am ehesten an eine hypothalamisch-diencephal ausgelöste Frühreife zu denken, da gonadotrope Hormone nachgewiesen werden konnten, die auf eine hypothalamisch-hypophysäre Anregung des Hypophysenvorderlappens zur Produktion gonadotroper Hormone hindeuten.

IV. Fall: Margret H., geb. 18.3.1953

Familienanamnese: ohne Besonderheiten
Eigenanamnese: normaler Schwangerschafts- und Geburtsverlauf
Geburtsgewicht: 3150 g
Geburtslänge: 50 cm
Erste Zähne im Alter von 6 Monaten
Laufen mit 11 Monaten
Sprachentwicklung im Alter von 8 Monaten
Bisherige Krankheiten: Windpocken, Masern
Keuchhusten

Genitosomatische Entwicklung: Die somatische Entwicklung verlief bis zum 5. Lebensjahr normal, dann setzte ein auffallend schnelles Wachstum ein. Zur gleichen Zeit trat auch eine zunehmende Brustentwicklung zunächst einseitig, später beidseitig auf. Im Alter von 5 Jahren wurde ein Wachstum des äußeren Genitale beobachtet.
Die geistige und psychische Entwicklung verlief völlig altersentsprechend.

Ambulante Untersuchung im Alter von 5 8/12 Jahren
Körpergröße: 129 cm (110 cm)
Körpergewicht: 23,2 kg (18,8 kg)
Die Röntgenaufnahme der Handwurzel ergibt 11 Knochenkerne (Soll: 8).
Das äußere Genitale ist bereits entwickelt, die kleinen Labien sind nicht vollständig von den großen bedeckt. Die rektale Untersuchung zur Beurteilung des inneren Genitale ergibt einen für das Alter etwas vergrößerten Uterus, die Ovarien können nicht getastet werden, für einen Tumor besteht kein Anhalt.

Die Röntgenschädelaufnahme läßt gering vermehrte, diffus verteilte Impressiones digitatae erkennen; die Sella ist normal konfiguriert.

Klinikaufnahme im Alter von 5 10/12 Jahren

Es handelt sich um ein aufgewecktes, für sein Alter großes Mädchen von asthenischem Habitus. Es fügt sich gut in den Krankenhausbetrieb ein, ist interessiert an seiner Umgebung und beschäftigt sich fortlaufend mit Spielsachen.

Abb. 3: Margret H. (IV. Fall) im Alter von 5 10/12 Jahren

Genitosomatische Entwicklung: Die Körpergröße beträgt 129,5 cm (111 cm) und das Körpergewicht 22,5 kg (19,1 kg). Durch Vergleich dieser Werte mit denen normal entwickelter Kinder ergibt sich, daß das Körpergewicht dem eines 7 9/12-jährigen und die Größe der eines 9 9/12jährigen Mädchens entspricht. Der Brustumfang hat mit 61 cm (54 cm) bereits die Maße eines 10 2/12jährigen Mädchens erreicht. Die Mammae sind wie bei einem etwa 12-13jährigen Mädchen entwikkelt. Die Mamillen sind ausgebildet, die Areolae deutlich pigmentiert. Ein Drüsenkörper ist gut tastbar. Die Labia minora sind etwas vergrößert. Sie werden nicht vollständig von den Labia majora überdeckt. Die Clitoris ist unauffällig. Eine Scham- und Axillarbehaarung hat sich noch nicht entwickelt. Menstruationen sind bisher nicht aufgetreten.

Befunde:
Röntgenaufnahme der Handwurzel: Es sind elf Knochenkerne entwickelt (Soll: 8).
17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin: 3,7-4,3 mg.
Im Vaginalabstrich ist keine Follikel- oder Corpus-luteum-Hormonwirkung erkennbar.
Röntgenaufnahmen des Schädels: Der Sellaeingang und die Ventrikel sind normal konfiguriert.
Die Hirnstromtätigkeit im Elektroencephalogramm scheint links niederfrequenter zu sein als rechts. Dieser Befund kann jedoch noch nicht als verdächtig auf einen cerebralen Prozeß gewertet werden.
Die ophthalmologische sowie neurologische Untersuchung ergeben keinen pathologischen Befund.

Nachuntersuchung im Alter von 7 Jahren
Das Kind hat seit der Klinikentlassung keine Beschwerden gehabt. Im Alter von 6 2/12 Jahren erkrankte es lediglich an Strophulus.
Seit einigen Monaten geht Margret zur Schule. Sie kann dem Unterricht folgen und hat ein gutes Auffassungsvermögen.
Die Mammaentwicklung hat weiterhin zugenommen. Vaginale Blutungen und Sekundärbehaarung sind noch nicht aufgetreten.
Körpergewicht: 27 kg (20,9 kg)
Körpergröße: 139 cm (116 cm)
Im Vergleich mit einem gleichaltrigen normal entwickelten Mädchen besteht eine Übergröße von 23 cm und ein Übergewicht von 6,1 kg. Das Kind ist jedoch im Verhältnis zu seiner Größe untergewichtig.
In der Röntgenaufnahme der Handwurzel stellen sich elf Knochenkerne dar (Soll: 9).

Ätiologisch-pathogenetische Betrachtung des Falles
Der ganze äußere Aspekt, fehlende Symptome, wie sie dem AgS zukommen, sowie die nicht wesentlich erhöhten 17-Ketosteroidwerte und der normale Blutdruck (120/70 mm Hg) lassen eine adrenale Ätiologie ausschließen. Die vorliegenden Befunde sprechen ebenfalls gegen eine gonadale Ursache (u.a. nicht auffällig verändertes inneres Genitale). Daß es sich nicht um eine prämature Thelarche handelt, beweisen

das vorgeschrittene Längenwachstum und das Knochenalter sowie das bereits entwickelte äußere Genitale.
Es muß sich also um eine diencephal ausgelöste Pubertas praecox handeln. Der Volhard'sche Wasserversuch fiel im Sinne einer verzögerten Ausscheidung pathologisch aus. (Der Robinson-Kepler-Power-Test ergab einen normalen Befund.) Da auf einen Hirntumor oder auf eine abgelaufene Entzündung hinweisende Symptome weder in der Anamnese noch in den Untersuchungsergebnissen vorhanden sind, ist auch hier wie in den Fällen I - III an eine Entwicklungsfehlbildung des Diencephalons zu denken.

V. Fall: Adelheid K., geb. 26.9.1943

Familienanamnese: ohne Besonderheiten
Eigenanamnese: Schwangerschafts- und Geburtsverlauf normal
Geburtsgewicht: 3250 g
Geburtslänge: 56 cm
Erste Zähne im Alter von 8 Monaten
Laufen mit 12 Monaten
Sprachentwicklung im 2. Lebensjahr
Beginn des Zahnwechsels mit 5 Jahren (6-7)
An Krankheiten hat das Kind Scharlach, Masern, Diphtherie, Keuchhusten, Mumps und zweimal "Gelbsucht" durchgemacht.

Genitosomatische Entwicklung: Im 4. Lebensjahr nahm das Längenwachstum auffallend schnell zu. Mit 3 10/12 Jahren hatte das Kind eine Körperlänge von 113 cm (98 cm) und ein Körpergewicht von 18,2 kg (15,3 kg). (Die Größe entspricht einem 6 5/12jährigen und das Gewicht einem 5 4/12jährigen Mädchen.) Seit dieser Zeit beobachtete die Mutter außerdem eine stetig zunehmende Brustdrüsenvergrößerung. Das Kind fühlte sich wohl und gesund. Seine geistige Entwicklung war altersentsprechend. Seit dem 8. Lebensjahr traten regelmäßige Menstruationen im Intervall von 28 Tagen auf. Gleichzeitig kam es zu einer auffallenden Entwicklung des äußeren Genitale und zum Auftreten sekundärer Geschlechtsbehaarung.

Klinikaufnahme im Alter von 8 1/12 Jahren
Das Kind klagte in der letzten Zeit wiederholt über Übelkeit,

Schwindelgefühl und Stirnkopfschmerzen sowie Flimmern vor den Augen und Händezittern. In der Schule gehört es zum guten Durchschnitt, der Unterricht strengt jedoch mehr an als früher.

Genitosomatische Entwicklung: Die Haut im Gesicht und am Stamm ist durch Acnepusteln unsauber. Mammae sowie Axillar- und Schambehaarung sind voll ausgebildet. Während des 5 1/2-wöchigen Aufenthaltes menstruierte das Kind zweimal 3–4 Tage im Abstand von 30 Tagen.

Die Körperlänge beträgt 139,5 cm (121 cm), das Gewicht 32,1 kg (23,2 kg); die Körpermaße entsprechen denen eines etwa 11 Jahre alten Mädchens.

Befunde:

Röntgenaufnahmen der Handwurzeln: Die Knochenkerne sind altersentsprechend entwickelt.

Hormonuntersuchung des Urins:

17-Ketosteroide/24 Stunden: 4,0 - 4,8 mg

Östrogene/l: 50 RE (Wert entspricht dem einer reifen Frau)

Gonadotropine/24 Stunden: weniger als 166 IE

Gynäkologische Untersuchung: Der Uterus ist infantil, die Ovarien sind nicht vergrößert.

Röntgenaufnahme des Schädels: Es sind Veränderungen im Sinne eines Wolkenschädels zu erkennen. In Höhe der Pfeilnaht erscheint die Knochenstruktur aufgelockert. Der Sellaeingang ist deutlich eingeengt (s. Abb. 4).

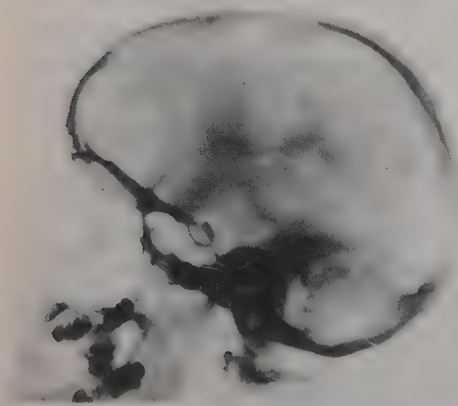

Abb. 4: Adelheid K. (V. Fall) Seitliche Röntgenaufnahme des Schädels

Ophthalmologische Untersuchung: Der Augenhintergrund ist nicht verändert, eine Gesichtsfeldeinschränkung besteht nicht.
Neurologische Untersuchung: Es lassen sich keine Ausfälle oder Abweichungen nachweisen.
Im Elektroencephalogramm sind keine auffallenden Veränderungen erkennbar.
Pneumoencephalographie: Zunächst fließt der Liquor rasch, dann nur noch tropfenweise ab. Insgesamt konnten lediglich 5 ccm abgenommen werden; eine gleiche Menge Luft ergab keine Ventrikeldarstellung. Die Untersuchung des Liquors ergab keinen von der Norm abweichenden Befund. Nach der Encephalographie klagte das Kind noch lange über heftige Kopfschmerzen und Schwindelgefühl.

Ätiologisch-pathogenetische Betrachtung des Falles

Eine adrenale sowie gonadale Genese der Pubertas praecox dürfte sich durch die vorliegenden Befunde ausschließen lassen.
Dagegen sind Befunde vorhanden, die auf ein cerebrales Geschehen hinweisen: der sich im Röntgenbild darstellende Wolkenschädel und eingeengte Sellaeingang. Das Pneumoencephalogramm mit den danach lang anhaltenden Beschwerden ist nicht sicher als pathologisch anzusehen. Einige Belastungsproben (mit Insulin, Traubenzucker und Adrenalin) sprechen für eine diencephale Regulationsstörung. Im Volhard'schen Wasserversuch zeigte sich eine verzögerte Ausscheidung. Die Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong ist ebenfalls pathologisch verändert. Für eine cerebrale Pubertas praecox sprechen auch die anamnestisch angegebenen Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Flimmern vor den Augen und das Händezittern. Es ist anzunehmen, daß es sich um einen progredienten tumorösen Prozeß im Bereich des Zwischenhirns handelt. Leider kann über den weiteren Verlauf des Krankheitsbildes und das Schicksal des Kindes nichts berichtet werden, da die Eltern das Kind trotz wiederholter Aufforderungen zur Nachuntersuchung und diagnostischen Klärung nicht wieder vorstellten.

VI. Fall: Jutta D., geb. 4.12.1948

Familienanamnese: Bei der Mutter wurde serologisch nach der Entbindung eine Lues festgestellt.

Eigenanamnese: Frühgeburt Mens VII
Nachdem man bei der Mutter nach der Entbindung eine Lues festgestellt hatte, wurde das Kind mit Penicillin behandelt, bis es nach einem Vierteljahr serologisch negativ war.
Erscheinen der ersten Zähne mit einem Jahr
Sprachentwicklung im Alter von einem Jahr
Beginn des Zahnwechsels mit 7 Jahren
Die Entwicklung des Kindes schien bis zum 2. Lebensjahr normal zu sein, dann fiel den Eltern auf, daß das Kind nicht laufen lernte. Durch lange krankengymnastische Behandlung wurde das Gehen mit Unterstützung schließlich möglich.
Die Einschulung fand deswegen erst mit 7 Jahren statt. Bisher wurde nur Einzelunterricht zu Hause erteilt. Das Lernen fällt dem Kinde ziemlich schwer. Sein Wissensstand entspricht jetzt etwa dem der 3. Klasse Volksschule.

Genitosomatische Entwicklung: Während das Mädchen in der geistigen Entwicklung zurückblieb, ist seine körperliche stets gut gewesen; es war immer kräftig. Da das Kind seit Geburt an einer spastischen Diplegie beider Beine litt, die die Aufmerksamkeit der Eltern in Anspruch nahm, entging ihnen die verfrüht auftretende Pubertätsentwicklung. Entwicklung der Mammae und Pubesbehaarung seien schon im Alter von 8 Jahren aufgetreten. Darauf folgten in etwa vierwöchigem Abstand 2 - 3 Tage anhaltende geringe vaginale Blutungen, die nach dreimaligem Auftreten wieder ausblieben.

Klinikaufnahme im Alter von 9 11/12 Jahren

Anlaß zur Aufnahme war ein plötzlich aufgetretener epileptiformer Krampfanfall. Das Kind war fünf Tage vorher erkrankt mit Temperaturanstieg auf 38-39° Celsius. Es bestanden starke Kopfschmerzen. Der Hausarzt stellte eine Angina follicularis fest. Einmal trat schwallartiges Erbrechen auf.

Nach 5 Tagen war die Temperatur wieder zur Norm abgesunken, die Kopfschmerzen blieben jedoch bestehen. Dann trat ein von den Eltern noch nie beobachteter Krampfanfall auf mit Bewußtlosigkeit von etwa 5 Minuten Dauer und nachfolgendem tiefen Schlaf. Am nächsten Morgen traten gehäuft kleinere Anfälle auf, und am Mittag war das Kind nicht mehr ansprechbar. Darauf erfolgte die Krankenhauseinweisung.

Untersuchung und Befunde:

Wir haben ein kräftiges Mädchen vor uns. Das Bewußtsein ist wieder etwas klarer. Auf Fragen wird nur leise und undeutlich mit verwaschener Sprache geantwortet. Das Mädchen näßt laufend ein.

Die Röntgenaufnahme der Handwurzel zeigt altersentsprechend entwickelte Knochenkerne.

Die Untersuchung des 24-Stunden-Urins auf 17-Ketosteroide ergibt einen Wert von 2,9 mg.

Die Röntgenschädelaufnahme läßt eine diffuse Vermehrung der Impressiones digitatae erkennen. Der Sellaeingang ist normal konfiguriert.

Im Pneumoencephalogramm stellt sich eine Vergrößerung des dritten Ventrikels dar. Der Liquordruck ist erhöht, der gewonnene Liquor klar. Seine Untersuchung ergibt 11/3 Zellen und einen erhöhten Eiweißgehalt von 41,48 mg% sowie eine positiv ausfallende Eiweißreaktion nach Pandy. Alle drei Werte sind jedoch bei einer Kontrolluntersuchung wieder im Normbereich, so daß die der ersten Untersuchung wahrscheinlich Folge der Krampfanfälle waren.

Das Elektroencephalogramm weist auf diffuse Hirnschädigungen vor allem parietal und occipital rechts hin.

Ophthalmologisch zeigt sich ein deutlicher Strabismus convergens rechts und ein spontaner Horizontalnystagmus beiderseits. Die Sehkraft scheint nicht herabgesetzt zu sein. Der Augenhintergrund ist im Sinne einer teilweisen Opticusatrophie verändert.

Bei der neurologischen Untersuchung ist eine Nackensteifigkeit und ein positives Kernig'sches Zeichen auffällig. Die Patellar- und Achillessehnenreflexe sind sehr lebhaft, ebenfalls die Reflexe der Arme, die Bauchdeckenreflexe sind nicht auslösbar.

Bei der Betrachtung der Extremitäten fällt eine spastische Lähmung beider Beine (Little'sche Erkrankung) auf mit starker Kontraktur der Füße in Spitzfußstellung.

Genitosomatische Entwicklung:

Die Körpergröße beträgt 135 cm (130 cm) und das Gewicht 37,8 kg (27,8 kg). Das 9 11/12 Jahre alte Mädchen hat ein Übergewicht von 10 kg und eine Übergröße von 5 cm. Auffällig ist auch der vermehrte Brustumfang von 76 cm (60 cm). Die Mammae sind entwickelt wie bei einem etwa 14jährigen Mädchen mit Pigmentierung der Mamillen und der Areolae. Ein Drüsenkörper läßt sich deutlich tasten. Pubes- und Axillarbehaarungsind weitgehend vorhanden. Am vierten Tage des Krankenhausaufenthaltes tritt eine 1 1/2 Tage dauernde vaginale Blutung auf.

Ätiologisch-pathogenetische Betrachtung des Falles

Die ausgesprochen auf ein cerebrales Geschehen hinweisenden Symptome und Befunde sowie die Little'sche Erkrankung schließen eine gonadale oder adrenale Genese der Frühreife aus.

Das Elektroencephalogramm weist auf eine schwere diffuse Hirnschädigung hin, die wahrscheinlich geburtstraumatisch oder auf eine Entwicklungsmißbildung des Gehirns zurückzuführen ist, zumal es sich um eine Frühgeburt handelt. Die plötzlich aufgetretenen Krämpfe sind vermutlich durch das Fieber zu erklären, welches ein schon geschädigtes Gehirn traf. Auf Grund der ausgedehnten pathologischen Veränderung im Gehirn läßt sich auch die Frühreife durch Miteinbeziehung des Sexualzentrums erklären.

f. Zusammenfassung der sechs Fälle mit Vergleich untereinander sowie mit ähnlichen Fällen aus der Literatur

Bei den ersten fünf Fällen (Fall VI soll wegen seines auffallend anderen Krankheitsbildes gesondert besprochen werden) tritt die abnorm frühe somatische und sexuelle Entwicklung in der Zeitspanne zwischen Geburt und 5. Lebensjahr auf. In der Anamnese der beiden Knaben ist die vorzeitige Zahnentwicklung auffällig, die bei Pubertas praecox selten beschrieben wird. Die Hormonausscheidung im Urin ist in allen fünf Fällen erhöht. Man kann jedoch sagen,

Tabellarische Zusammenstellung der eigenen Beobachtungen von cerebraler Pubertas praecox (P. pr.)

Name	Alter bei Beginn der P. pr.	Erste Symptome der P. pr.	Auf das Cerebrum hinweisende Symptome und Befunde, Zwischenhirnfunktionsproben	Hormonbestimmungen (im 24-Stunden-Urin)
I. Wolfgang Schw.	seit Geburt 5 Monate	tiefe Stimme; Pubesbehaarung	angedeuteter Wolkenschädel; Volhard'scher Wasserversuch; Schellong'sche Kreislauffunktionsprüfung	17-Ketosteroide: 8,5 - 12,5 mg (im Alter von 10 8/12 Jahren)
II. Wolfgang B.	4 Monate 6 Monate	erste Zähne; tiefere Stimme	Volhard'scher Wasserversuch; abnorme Hautpigmentierungen	17-Ketosteroide: 6,2 mg (im Alter von 8 10/12 Jahren) 17-Ketosteroide: 10,3 mg (im Alter von 10 2/12 Jahren)
III. Ingrid Sch.	9 Monate 1 Jahr	Brustdrüsenentwicklung; vaginale Blutungen	keine; (Funktionsproben wurden nicht angestellt)	FSH: 10 ME Pregnandiol: 0,9 mg (im Alter von 2 10/12 Jahren); im Vaginalabstrich Bild der frühen Corpus-luteum-Phase
IV. Margret H.	4 Jahre	rasche Größenzunahme, Brustdrüsenentwicklung	angedeuteter Wolkenschädel; Volhard'scher Wasserversuch	17-Ketosteroide: 3,7 - 4,3 mg (im Alter von 5 10/12 Jahren)
V. Adelheid K.	3 Jahre	rasche Größenzunahme, Brustdrüsenentwicklung	Schwindelgefühl, Stirnkopfschmerz, Flimmern vor den Augen, Zittern der Hände; Wolkenschädel, eingeengter Sellaeingang; beim Pneumoencephalogramm spärlicher Liquorabfluß, keine Ventrikeldarstellung; Insulin- und Adrenalinbelastung, Staub-Traugott'scher und Volhard'scher Versuch, Schellong'sche Kreislauffunktionsprüfung	17-Ketosteroide: 4,0-4,8 mg Östrogene: 50 RE/l Gonadotropine: weniger als 166 JE (im Alter von 8 1/12 Jahren)
VI. Jutta D.	8 Jahre	Brustdrüsenentwicklung, Pubesbehaarung	Morbus Little, Krampfanfälle, Augensymptome, Opticusatrophie; Wolkenschädel, Erweiterung des 3. Ventrikels, im EEG schwere diffuse Hirnschädigung; Volhard'scher Wasserversuch	17-Ketosteroide: 2,9 mg (im Alter von 9 11/12 Jahren)

Tabelle 3

daß ihre Höhe dem biologischen Entwicklungsalter der Kinder entspricht und in keinem Fall über normale Erwachsenenwerte hinausgeht.
Die intellektuelle Entwicklung ist außer bei Wolfgang B. (Fall II), der retardiert ist, aber in der Hilfsschule gut mitkommt, dem wirklichen Alter entsprechend.
Adelheid K. (V. Fall) weist einige pathologische Befunde und Hirnsymptome auf, die auf ein cerebrales Geschehen hindeuten. Für einen postencephalitischen oder postmeningitischen Prozeß ist anamnestisch kein Anhaltspunkt gegeben. Außerdem spricht gegen diese Ätiologie, daß der Eintritt der Pubertätsentwicklung schon mit 3 Jahren stattfand, während Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen erst im Alter von 8 Jahren auftraten. Wahrscheinlich liegt hier ein progredienter cerebraler Prozeß (Tumor) im Gebiet der hypothalamischen Region vor. Leider konnte das Kind nicht weiter beobachtet werden, und es ist auch nicht bekannt, ob es noch lebt.
In allen darauf untersuchten Fällen haben wir einige pathologisch ausfallende Zwischenhirnfunktionsproben. Man kann annehmen, daß es sich in den Fällen I - IV um Entwicklungsfehlbildungen im Bereich des hypothalamischen Sexualzentrums handelt, wodurch im Sinne der Hohlweg'schen Theorie die Empfindlichkeit des Sexualzentrums auf Sexualhormone herabgesetzt wurde. Denn bei der langen Anamnese von Wolfgang Sch. (Fall I) und der zwar nicht ganz so langen von Wolfgang B. (Fall II) sind wachsende Tumoren in der entsprechenden Hirnregion sicher auszuschließen.
Die Fälle I - IV lassen eine gewisse Ähnlichkeit untereinander im Krankheitsverlauf erkennen. Ihnen gemeinsam ist das recht frühe Auftreten der Geschlechtsentwicklung sowie das Fehlen von anderen durch die Gehirnveränderung hervorgerufenen Symptomen. Man kann diese Kinder etwa mit folgenden aus der Literatur vergleichen, bei denen z.T. autoptische Befunde vorliegen.

In dem Fall von D r i g g s und S p a t z (15) handelt es sich um einen Knaben, der schon bei der Geburt ein auffälliges Genitale zeigte. Mit 4 Monaten hatte er bereits zwei und mit 6 Monaten dreizehn Zähne. Erektionen wurden im

Alter von 1 1/2 Jahren beobachtet. Im 3. Lebensjahr traten Stimmbruch und Oberlippenbehaarung auf. 3 1/2jährig glich er einem 15-16jährigen Jungen. Seine geistige Entwicklung war altersentsprechend. Der Junge starb im 4. Lebensjahr nach einer Laparotomie. Autoptisch wurde ein kirschkerngroßer Tumor am Boden des 3. Ventrikels festgestellt.

N i e l i n g (60) berichtet über ein Mädchen, bei dem mit 3 Jahren eine Entwicklung der Mammae beobachtet wurde. Mit 3 1/4 Jahren traten Pubes, vom 4. Lebensjahr ab regelmäßige Menstruationen auf. Die Intelligenz war altersentsprechend.

K l e i n s c h m i d t (39) untersuchte diese Patientin nochmals im Alter von 21 Jahren. Außer einer gewissen Nervosität hatte sie keine Beschwerden. Die Menses traten regelmäßig auf.

S e c k e l (74) beschreibt ein Mädchen, dessen Brustentwicklung und erste Menstruation im 3. Lebensjahr auftraten. Mit 5 Jahren entwickelte sich die Schambehaarung, mit 6 1/2 Jahren die Axillarbehaarung. Auch hier wurden keine anderen auf das Cerebrum hinweisenden Symptome beobachtet. Der Tod trat nach einer Zahnextraktion in Narkose im Alter von 8 Jahren ein. Die Obduktion ergab ein erbsgroßes Hamartom im Bereich des Tuber cinereum.

B o s c h a n n (9) beobachtete ein Mädchen von 2 1/2 Jahren, als die Geschlechtsentwicklung mit einem Brustdrüsenwachstum begann, bis zum 12. Lebensjahr. Zu dieser Zeit war die Skelettentwicklung schon abgeschlossen. Der gynäkologische Befund entsprach dem einer 16-18Jährigen. Im 8. Lebensjahr traten Pubesbehaarung, im 10. Lebensjahr Axillarbehaarung und im 11. Lebensjahr die Menarche auf. Der Autor stellt die Diagnose einer zentralen Frühreife.

J o l l y (34) berichtet über einen Jungen, dessen Größe seit Geburt sehr rasch zunahm. Mit 5 Monaten traten Pubesbehaarung und im 4. Lebensjahr Stimmbruch auf. Im Alter von 5 Jahren waren äußeres Genitale und Testes wie bei einem Erwachsenen entwickelt. Bereits mit 15 Jahren hatte der Junge seine endgültige Größe (147 cm) erreicht. Die geistige Entwicklung war altersentsprechend.

K l e i n s c h m i d t (39) beschreibt eine Pubertas praecox bei einem Mädchen, die im Alter von 6 Monaten mit

Anschwellung der Mammae begann. Im Alter von 2 1/2 Jahren entwickelte sich die Pubeshaarung. Mit 2 3/4 Jahren trat die erste vaginale Blutung auf. Mit 5 Jahren hatte das Kind bereits die Größe einer 8 1/2Jährigen erreicht. Die geistige und psychische Entwicklung entsprach dem Alter. Z e i s e l und S t r ö d e r (99) veröffentlichten folgenden Fall: Seit Ende des 2. Lebensjahres wurde eine Mammaentwicklung beobachtet. Im 3. Lebensjahr traten vaginale Blutungen, Fluor vaginalis und Pubesbehaarung auf. In der somatischen Entwicklung entsprach das Kind mit 2 4/12 Jahren in der Größe einer 3 1/2-, im Gewicht einer 5- und im Skelettalter einer 5-6Jährigen. Auch in der Zahnentwicklung war das Kind etwas voraus. Die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin betrug im Alter von 3 1/2 Jahren 2,8 mg. Auch die Nachuntersuchung mit 5 Jahren gab keinen Anhalt für einen intracraniellen Prozeß. Die sexuelle Umprägung schritt kontinuierlich fort.

Mit Ausnahme der Fälle von D r i g g s / S p a t z (15) und S e c k e l (74), bei denen ein kleines Hamartom im Tuber cinereum vorlag, sind die übrigen bisher autoptisch nicht gesichert. Sie wurden unter der Diagnose konstitutionelle, idiopathische oder echte, primäre Pubertas praecox veröffentlicht. In keinem der Fälle besteht weder anamnestisch noch befundmäßig ein Anhalt für einen gröberen intracraniellen Prozeß.

Fall V gehört nicht in diese Reihe wegen der eindeutig auf einen cerebralen Prozeß hinweisenden Symptome und Befunde. Es ist schwierig, ähnliche Krankheitsbilder in der Literatur zu finden. In den meisten Fällen, die mit Tumoren oder entzündlichen Prozessen einhergehen, sind ausgeprägte neurologische Symptome vorhanden. Zumeist treten früh epileptiforme Anfälle auf. In unserem Fall dagegen traten hinweisende Symptome (Schwindelgefühl, Stirnkopfschmerz, Flimmern vor den Augen, Zittern der Hände) erst auf, nachdem eine vorzeitige Entwicklung schon vor 5 Jahren eingetreten war. Vielleicht haben sich in der folgenden Zeit, in der das Kind sich der Beobachtung entzog, schwerere Symptome eingestellt. Die Zeitspanne wäre immerhin Ausdruck eines sehr langsam wachsenden Prozesses (Tumor) im Cerebrum. Man

könnte hier folgende Fälle anführen, die mit Ausnahme des Falles von L e s n é (50) durch Tumoren des 3. Ventrikels verursacht werden.

S c h m i d t (78) beobachtete einen Knaben, bei dem mit 2 Jahren Polydipsie und mit 3 1/2 Jahren periodisch auftretende Kopfschmerzen und Erbrechen beobachtet wurden. Im 4. und 5. Lebensjahr traten sekundäre Geschlechtsmerkmale auf. Die geistige Entwicklung war ebenfalls acceleriert. Kurz vor dem Tode litt der Junge außerdem unter Konvergenzstrabismus und Tremor des linken Armes. Er starb im 5. Lebensjahr während eines Krampfanfalles. Autoptisch wurde ein von der Infundibularregion ausgehender mandarinengroßer Tumor gefunden (Carcinom des Ependyms des dritten Ventrikels).
In dem Fall von L e s n é (50) traten bei dem Knaben im Alter von 3 Monaten Pubes auf. Mit 12 Monaten war das Genitale wie bei einem 13-14Jährigen entwickelt. Gelegentlich trat Bewußtseinsverlust mit Blässe und nachfolgendem Kopfschmerz auf. Die im Alter von 2 4/12 Jahren vorgenommene Operation offenbarte einen erbsgroßen Tumor zwischen Carotiden und Hypophysenstiel.
G a g e l (20) berichtet über ein Mädchen (Fall von Gross), bei dem mit 1 1/2 Jahren die Brustentwicklung einsetzte und Menses auftraten. Mit 2 Jahren entwickelte sich die Genitalbehaarung. Die psychische und geistige Entwicklung war altersentsprechend. Auffallend waren außerdem eine Oligurie, Adipositas und abnorme Hautpigmentierungen. Pathologisch-anatomisches Substrat der Pubertas praecox war ein vom Boden des dritten Ventrikels ausgehender Tumor.
J o l l y (34) beschreibt einen Knaben, der seit dem 3. Lebensjahr an anfallsweise auftretenden Kopfschmerzen litt. Mit 5 Jahren kam es zu einem rapiden Wachstumsschub, zur Entwicklung des äußeren Genitale und der Pubes, auch der Stimmbruch war bereits eingetreten. Mit 7 Jahren traten Gesichts- und Axillarbehaarung auf. Die Testes hatten Erwachsenengröße erreicht. Im 9. Lebensjahr wurden Symptome beobachtet, die auf einen cerebralen Prozeß hinwiesen (Apathie, Schwäche der linken Gesichtshälfte und der Arme, Opticusatrophie und cerebellare Ataxie). Auf der Röntgen-

aufnahme des Schädels sind Zeichen einer intracraniellen Druckerhöhung erkennbar. Die Seitenventrikel sind erweitert, der dritte Ventrikel kommt im Ventrikulogramm nicht zur Darstellung. Der Tod trat 4 Tage nach der Schädeloperation ein. Der inoperable Tumor ging vom infundibulären Teil des dritten Ventrikels aus; er erwies sich histologisch als multiformes Glioblastom.

Der VI. Fall ist in seinen Symptomen so eindeutig, daß kaum Zweifel über seine Ätiologie bestehen dürften. Ähnliche Fälle aus der Literatur sind gar nicht so selten.

B a u d o u i n und P u e c h (4) beschreiben einen Knaben, der an einem Morbus Little mit Krampfanfällen litt und schwachsinnig war. Im Alter von 14 Monaten erkrankte das Kind an einer otogenen Meningitis. Mit 8 Jahren traten erneut Krampferscheinungen sowie Sehstörungen auf. Das Pneumoencephalogramm ergab eine Erweiterung aller Ventrikel. Einen Monat nach Ausführung des Encephalogramms kam es zu einem rapiden Wachstumsschub sowie zur Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale.
J o l l y (34) berichtet über ein Mädchen, dessen Geburt wegen des verzögerten Fortganges durch Zangenentbindung beschleunigt wurde. Das Kind hat niemals Stehen und Gehen gelernt. Es war blind. Krampfanfälle traten bereits im Alter von 12 Monaten auf. Im 9. Lebensjahr begann die Brustentwicklung. Gleichzeitig setzten unregelmäßige Menses ein. Im 12. Lebensjahr waren Axillar- und Pubesbehaarung sowie die Mammae voll ausgebildet. Die Röntgenaufnahme des Schädels erwies sich als normal, während das Luftencephalogramm eine Dilatation der Seitenventrikel erkennen ließ. Geistig war das Kind retardiert. J o l l y nimmt in diesem Fall einen kongenitalen cerebralen Defekt an.
Bei einem anderen Kind, ebenfalls von J o l l y beschrieben, wurde die Frühreife durch eine Meningitis verursacht, die das Kind im Alter von 3 Monaten durchgemacht hatte. Im 5. Lebensjahr traten Krampfanfälle und eine spastische Parese der Beine auf. Sitzen ohne Hilfe war unmöglich. Im Alter von 7 Jahren wurden eine zunehmende Brustvergrößerung und das Auftreten von vaginalen Blutungen beobachtet. In seiner geistigen Entwicklung war das Kind sehr retardiert.

Der von S c h m i t t (80) veröffentlichte Fall eines Mädchens war eine Zangengeburt. Im 2. Lebensjahr trat ein kurzdauernder Krampfanfall auf. Zu dieser Zeit wurden auch eine geringe Schambehaarung und ein blutiger vaginaler Ausfluß bemerkt. Im Alter von 1 3/4 Jahren waren die Mammae deutlich ausgebildet und eine geringe Axillarbehaarung vorhanden. Im 10. Lebensjahr traten gehäuft Anfälle auf. Die Schädelübersichtsaufnahme war unauffällig, dagegen ergab das Pneumoencephalogramm eine Erweiterung besonders des dritten Ventrikels. Im Elektroencephalogramm zeigte sich eine diffuse Schädigung des Gehirns. Die geistige Entwicklung war weit hinter der gesunder Altersgenossen zurückgeblieben.

Allen letztgenannten Fällen ist die Veränderung im Pneumoencephalogramm (Erweiterung der Ventrikel) gemeinsam sowie ein auf eine diffuse Hirnschädigung hinweisendes Elektroencephalogramm. In dieser Beziehung finden wir auch eine Übereinstimmung mit unserem VI. Fall. Die diffuse Hirnschädigung ist in allen Fällen, außer beim zweiten Fall von J o l l y (34) auf eine kongenitale bzw. geburtstraumatische Hirnschädigung zurückzuführen.
Überblickt man abschließend die eigenen Fälle und die angeführten aus der Literatur, so kristallisieren sich drei verschiedene pathogenetische Formen der cerebralen Pubertas praecox heraus:

1. Pubertas praecox bei Fehlbildungen des Sexualzentrums
2. Pubertas praecox durch Tumoren im Tuber cinereum oder seiner Umgebung
3. Pubertas praecox durch diffuse Hirnschädigungen, die kongenital, geburtstraumatisch oder entzündlich bedingt sein können.

Den Entwicklungsfehlbildungen lassen sich auch die kleinen Hamartome, die hyperplastischen Mißbildungen des Tuber cinereum, zuordnen. Die Auslösung einer Pubertas praecox durch die drei Formen läßt sich am besten mit der Hohlweg'schen Theorie erklären. Die Umstrukturierung, sei es durch eine primäre Fehlbildung des Sexualzentrums oder durch chronischen Druck eines Tumors oder infolge einer abgelaufenen Entzündung, führt zu einer Abnahme der Empfindlich-

keit des Zentrums gegenüber den Sexualhormonen im Blut und somit zu verstärkten Impulsen auf die Adenohypophyse zur Produktion gonadotropen Hormons. Auf welchem Wege diese Impulse die Hypophyse erreichen, bleibt noch der genauen Klärung überlassen. Die bestehenden Möglichkeiten der hypothalamisch-hypophysären Verbindungen und Theorien hierüber sowie Versuche zu deren Aufklärung wurden bereits diskutiert.

Wenn auch die erste Form harmlos zu sein scheint, so muß man sich darüber im klaren sein, daß auch andere Zentren im Hypothalamus von der Fehlbildung betroffen sein können, was häufig in pathologisch ausfallenden Funktionsprüfungen des Zwischenhirns zum Ausdruck kommt. Auffallend ist, daß die Patienten von D r i g g s / S p a t z (15) und S e c k e l (74) nach relativ kleinen operativen Eingriffen gestorben sind. L a n g e - C o s a c k (47) spricht den Gedanken einer "Dekompensation diencephaler Regulationsmechanismen unter zusätzlicher Belastung (stress)" aus, wodurch die Kinder häufig nach operativen Eingriffen oder an interkurrenten Krankheiten ad exitum kommen.

g. Zur Therapie der Pubertas praecox

Eine gezielte Therapie im Sinne einer neurochirurgischen Behandlung ist natürlich nur in solchen Fällen indiziert, in denen röntgenologisch, encephalographisch oder arteriographisch ein tumoröses Geschehen im Cerebrum gesichert werden kann, auf welches auch eindeutige neurologische und hypothalamische Symptome hindeuten. Bei einer Pubertas praecox entzündlicher Genese ist ein operatives Eingreifen kaum möglich, hier kann nur symptomatische Behandlung das Leiden, das oft mit schweren Anfällen und Lähmungen einhergehen kann, mildern. Anders ist es in den Fällen der sogenannten konstitutionellen oder idiopathischen Frühreife, bei denen keine weiteren schwereren Symptome auftreten. Dies sind die Kinder, die zur Zeit der normal auftretenden Pubertät völlig unauffällig werden, da sie dann von ihren Altersgenossen eingeholt worden sind. In diesen Fällen muß sich die Behandlung auf eine verständnisvolle psychische Leitung der Kinder beschränken; denn meist ist die Diskrepanz zwischen genitosomatischer und psychisch-intellektu-

eller Entwicklung so ausgesprochen, daß sowohl im Elternhaus wie in der Schule Schwierigkeiten auftreten können. Der somatische Entwicklungsvorsprung kann dazu Anlaß geben, daß sowohl in psychischer als auch in intellektueller Hinsicht zu große Anforderungen an diese Kinder gestellt werden. Die Kinder entsprechen aber in diesem Punkte völlig ihrem wirklichen Alter. Durch die Überforderung ihrer geistigen Fähigkeiten werden sie scheu und verlieren das Selbstbewußtsein, zumal sie oft von anderen Kindern bzw. Mitschülern ausgelacht werden. Sobald sie sich jedoch ihrer überlegenen Kraft bewußt sind, können sie in Abwehrstellung übergehen, grob und aggressiv werden. Aus diesen Erörterungen läßt sich erkennen, wie wichtig es für Arzt und Eltern ist, diesen Kindern verständnisvoll und helfend zur Seite zu stehen.

III. Harmlose Frühvarianten der Geschlechtsentwicklung

a. Zur Ätiologie und Klinik der prämaturen Thelarche und Pubarche

Eine Brustdrüsenentwicklung oder eine Pubarche können isoliert vorzeitig auftreten, d.h. ohne nachfolgende Entwicklung anderer Geschlechtsmerkmale, also einziges Symptom bleiben. Dieses kann entweder weiterbestehen bis zur Zeit der normalen Pubertät oder sich wieder zurückbilden, wie das meist der Fall ist. Natürlich ist es angezeigt, in solchen Fällen zunächst an eine Pubertas praecox zu denken und die Kinder nicht aus der Beobachtung zu entlassen, bis die Diagnose geklärt ist. Ob es eine prämature vaginale Blutung gibt, ist sehr umstritten. Es ist denkbar, daß es durch die immerhin tiefgreifende hormonale Umstimmung bei einer Metrarche mit nachfolgenden zyklischen Blutungen auch zu anderen sekundären Geschlechtsmerkmalen kommen und schließlich das Vollbild der Pubertas praecox entstehen müßte. S e c k e l (73) schreibt, daß Fälle mit vorzeitiger Menarche meist auf bestimmte ätiologische Faktoren zurückzuführen sind, z.B. hämorrhagische Diathese, vaginale Fremdkörper, Traumen oder die extrem seltenen vaginalen bzw. Uterus-Carcinome. So beobachtete er ein Mädchen mit

unregelmäßigen vaginalen Blutungen, die bald nach der Geburt begannen. Schließlich wurde aus der Cervix ein 3-4 mm großer Fremdkörper, bestehend aus Fasern und einem Haar, entfernt. Danach traten keine Blutungen mehr auf.
Als Ätiologie eines isoliert auftretenden Symptoms der Geschlechtsentwicklung wird eine Überempfindlichkeit des sogenannten Endorgans auf Sexualhormone z.B. der Brustdrüse auf minimale Östrogenmengen, angenommen. P r a d e r (70) definiert den Begriff des Erfolgsorganes folgendermaßen: "damit ist dasjenige Organ oder Gewebe gemeint, das auf den hormonalen Stimulus in irgendeiner Weise anspricht. Die Reaktion hängt aber nicht nur von der Intensität des hormonalen Stimulus, sondern auch von der Reaktionsfähigkeit des Erfolgsorgans ab." Daraus folgert er, daß die prämature Thelarche auf einer erhöhten Reaktionsfähigkeit der Brustdrüsen und nicht auf einer erhöhten Östrogenproduktion beruht, da sich sonst auch das Genitale und andere sekundäre Geschlechtsmerkmale entwickeln müßten. S e c k e l (75) ist der gleichen Ansicht und schreibt, daß die vorzeitige Endorganreaktion vermutlich auf einer genetisch bedingten Herabsetzung der Reizschwelle gewisser Hautorgane für die normalerweise schon beim unreifen Kinde im Blute zirkulierenden Hormone zurückzuführen ist.
S e c k e l (73) konnte prämature Thelarchen zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr beobachten. Er beschreibt u.a. drei Mädchen; bei zweien begann die Vergrößerung der Mammae im 8. bzw. 19. Monat, bei dem dritten Kind bestand sie sogar schon seit Geburt. Ein Kind beobachtete er bis zum 7. Lebensjahr. Während dieser Zeit blieb die Brustschwellung unverändert bestehen, ohne daß andere sexuelle Charakteristiken auftraten.

b. Zwei eigene Beobachtungen von prämaturer Thelarche

I. Fall: Evelyn K., geb. 26.8.1956

Das Mädchen wurde mit der Diagnose "Pubertas praecox" in die Klinik eingewiesen.
Familienanamnese: ohne Besonderheiten
Eigenanamnese: normaler Schwangerschafts- und Geburtsverlauf

Geburtsgewicht: 3000 g
Geburtslänge: 50 cm
Erscheinen der ersten Zähne mit 8 Monaten
Laufen mit 9 Monaten
Beginn der Sprachentwicklung mit 1 1/2 Jahren
Die Brustvergrößerung sei schon bei der Geburt aufgefallen.

Klinische Aufnahme mit 1 4/12 Jahren

Es handelt sich um ein körperlich und geistig völlig altersentsprechend entwickeltes Kind.

Abb. 5: Evelyn K. (I. Fall) im Alter von 1 4/12 Jahren

Beiderseits besteht eine kleinapfelgroße Anschwellung der Mammae, die nicht schmerzhaft ist. Ein kleiner Drüsenkörper läßt sich tasten. Die Vulva ist unauffällig, es ist keinerlei Geschlechtsbehaarung vorhanden.
Die Körpergröße ist mit 81 cm altersentsprechend, ebenso das Gewicht mit 10,3 kg.
Der Brustumfang mißt 49,5 cm (entspricht einem 3jährigen Mädchen).
Auf den Röntgenaufnahmen der Handwurzeln stellen sich drei Knochenkerne dar. Das Knochenalter ist also nicht beschleunigt.
Der Vaginalabstrich läßt keine Östrogen- noch Pregnandiolwirkung erkennen.
Die Röntgenaufnahme des Schädels zeigt keine Veränderungen, der Sellaeingang und die Ventrikel sind normal konfiguriert.
Der ophthalmologische und neurologische Befund ergibt ebenfalls keinen Anhalt für ein pathologisches cerebrales Geschehen.

Nachuntersuchung im Alter von 2 1/12 Jahren

In der Zwischenzeit war das Kind weiterhin in seiner Entwicklung unauffällig. Augenscheinlich ist die Brustschwellung etwas zurückgegangen. Während links kaum noch ein Drüsenkörper zu tasten ist, kann man rechts noch einen etwa kirsch- bis kleinpflaumengroßen fühlen.
Das Körpergewicht von 11,7 kg und die Körpergröße von 87 cm entsprechen dem Alter.

II. Fall: Dagmar R., geb. 16.12.57

Familienanamnese: ohne Besonderheiten
Eigenanamnese: normaler Schwangerschafts-und Geburtsverlauf
Geburtsgewicht: 3800 g
Geburtslänge: 52 cm
Im Alter von 9 Monaten wurde von der Säuglings-Fürsorgestelle eine Brustentwicklung festgestellt und das Kind deshalb in die Poliklinik eingewiesen.

Ambulante Untersuchung im Alter von 9 Monaten

Die Körpergröße beträgt 66,5 cm (71 cm) und das Körpergewicht 7,23 kg (8,0 kg). Das Gewicht ist etwa altersentsprechend, die Größe entspricht der eines 6 Monate alten Kindes. Das äußere Genitale ist normal entwickelt, auch sonst besteht kein Anhalt für eine beginnende Pubertas praecox.
Bei einer Untersuchung im Alter von 11 Monaten ist der Zustand der Brustdrüsenentwicklung unverändert. In genitosomatischer Hinsicht ist das Kind auch jetzt völlig altersentsprechend entwickelt.

c. Brustschwellungen bei Knaben

Eine Brustentwicklung als harmlose Frühvariante der Pubertätsentwicklung kann auch bei Knaben auftreten. S e c k e l (73) beobachtete z.B. einen 6 Jahre alten Jungen mit linksseitiger Brustvergrößerung ohne Auftreten anderer Geschlechtsmerkmale.
Physiologisch ist die Erscheinung der Pubertätsgynäkomastie, auch als Makromastie bezeichnet. Meist kommt es nur bis zur Ausbildung der Areolamamma. Sie tritt ungefähr im Alter

von 12-15 Jahren auf, um sich mit Annäherung an die Maturität, bis etwa zum 17. Lebensjahr, zurückzubilden. Nicht selten verzögert sich dieser Rückbildungsvorgang, teilweise sogar findet eine Weiterentwicklung zur Mamma areolata statt. S c h m i d t - V o i g t (79) führte Reihenuntersuchungen an 1250 Knaben im Alter von 10 bis 20 Jahren durch. Eine Makromastie fand sich frühestens im Alter von 12 Jahren und trat nach einem Alter von 17 Jahren nicht mehr auf. Interessanterweise kann man auch hieran eine Acceleration der Jugend feststellen. Noch vor dem ersten Weltkrieg trat eine Pubertätsmakromastie frühestens bei 14-Jährigen auf. Meist tritt sie beidseitig auf, nicht selten auch nur einseitig, dann fast immer links. Die genitosomatische Entwicklung ist dabei völlig normal, die Hormonproduktion und -ausscheidung altersentsprechend.
Unter den 1250 Knaben befanden sich 5, bei denen die Brustentwicklung bestehen blieb. In dieser Form kann von einem pathologischen Zustand der Gynäkomastie gesprochen werden. Eine Gynäkomastie kann als Symptom bei bestimmten Krankheiten auftreten (z.B. beim Hypogonadismus, bei Hodentumoren, feminisierenden Nebennierentumoren, chronischen Hepatopathien und nach vorausgegangener Gonadotropin- oder Sexualhormontherapie).
Die Ätiologie der Pubertätsgynäkomastie ist ungeklärt. Es wird angenommen, daß die Follikelhormonwirkung zunächst die des Testosterons übersteigt und die Brustvergrößerung verursacht. Es muß jedoch zusätzlich auch ein peripherer Faktor, also eine Überempfindlichkeit des Brustgewebes, angenommen werden.

d. Eigene Beobachtung einer Pubertätsmakromastie

Fall: Dieter Sch., geb. 23.7.45

Familienanamnese: ohne Besonderheiten

Eigenanamnese: An Krankheiten wurden Masern, Windpocken, Mumps und Keuchhusten durchgemacht. Der Junge leidet an einer angeborenen Atresie des linken Gehörgangs und einer Dysostosis cleido-cranialis. Die Brustschwellung links hat im 12. Lebensjahr begonnen.

Ambulante Untersuchung im Alter von 12 6/12 Jahren

Das Körpergewicht beträgt 42,4 kg (37,8 kg) und die Körpergröße 147 cm (145 cm). Der Junge hat 4,6 kg Übergewicht bei normaler Größe. Die genitosomatische Entwicklung entspricht jedoch sonst völlig seinem Alter. Die Makromastie besteht nur auf der linken Seite.

Abb. 5: Dieter Sch. im Alter von 12 6/12 Jahren

Eine Behandlung der Pubertätsgynäkomastie ist nicht erforderlich, da meist eine spontane Rückbildung stattfindet. Persistiert die Makromastie jedoch länger oder ist sie besonders stark ausgebildet, so kann an eine kosmetische Operation gedacht werden, da die sonst somatisch und psychisch völlig normal entwickelten Jungen sehr unter dieser Abnormität leiden. Eine Testosteronbehandlung führt nur in den seltensten Fällen zum Erfolg, schließt jedoch das Risiko einer Exazerbation ein und ist im Grunde bei puberierenden Knaben kontraindiziert. Sie würde zwar die Follikelhormonwirkung neutralisieren, gleichzeitig aber auch die Produktion von gonadotropen Hormonen im Hypophysenvorderlappen bremsen, wodurch das Hormongleichgewicht völlig gestört und es zur Hemmung der spontanen Bildung von männlichen Sexualhormonen kommen würde.

E. Zusammenfassung

1. Der Untersuchung wird ein geschichtlicher Überblick über das Erscheinungsbild der vorzeitigen Geschlechtsentwicklung vorangestellt.
2. Die verschiedenen Krankheitsformen der Pubertas praecox werden von der normalen und der frühnormalen Geschlechtsentwicklung abgegrenzt. Die Pseudopubertas praecox wird durch einen vom Cerebrum unabhängigen, erhöhten Keimdrüsenhormonspiegel im Blut hervorgerufen, was exogen z.B. durch Hormontherapie, gonadal durch Tumoren oder adrenal bedingt sein kann. Durch eine Nebennierenrindenveränderung in Form einer Hyperplasie oder eines Tumors kommt es zur Ausbildung des adrenogenitalen Syndroms. Ist es mit Symptomen des Cushing-Syndroms vergesellschaftet, muß an einen malignen Tumor der Nebennierenrinde gedacht werden.
3. Diese Tatsache führt bei einer eigenen Beobachtung eines Krankheitsbildes (3 10/12jähriges Mädchen), das mit Symptomen des adrenogenitalen und Cushing-Syndroms einherging, zur Diagnose eines malignen Nebennierentumors.
4. Es wird die Pathogenese der echten, cerebral ausgelösten sogenannten hypothalamisch-diencephalen Pubertas praecox diskutiert. Die Bedeutung der Zirbel für die Pubertätsentwicklung kann mit großer Wahrscheinlichkeit abgelehnt werden; es ist anzunehmen, daß es sich auch hier um eine diencephal ausgelöste Pubertas praecox handelt. Dies kann durch einen Druck des Tumors auf den Hypothalamus, in dem das Sexualzentrum angenommen wird, erklärt werden. Nach Untersuchungen und Forschungen von S p a t z und Mitarbeitern ist das Sexualzentrum in den hypophysennahen, medialen Kernarealen des Hypothalamus gelegen. Vermutlich können sich in diesem Bereich abspielende Prozesse, z.B. in Form einer Entwicklungsfehlbildung des Gehirns, eines Tumors oder einer abgelaufenen Entzündung, eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung auslösen.
5. In den Jahren von 1951 bis 1959 kamen in der Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin sechs Fälle vorzeitiger Geschlechtsentwicklung, die als diencephale Pubertas praecox diagnostiziert wurden, zur Beobachtung. Im V. Fall sind eindeutig auf einen cerebralen Prozeß hin-

weisende Symptome, wahrscheinlich in Form eines langsam wachsenden Tumors, vorhanden. Derartige Symptome fehlen in den Fällen I - IV, ihre Ätiologie und Pathogenese wird auf eine Entwicklungsfehlbildung im Bereich des Hypothalamus zurückgeführt. Es ist denkbar, daß es dadurch zu einer funktionellen Störung im Bereich des Sexualzentrums kommt, was nach der Hohlweg'schen Theorie eine zu frühe Abnahme der Empfindlichkeit des Sexualzentrums gegenüber den schon normalerweise im Blut zirkulierenden Sexualhormonen zur Folge haben kann. Beim VI. Fall handelt es sich um ein Mädchen, das an cerebraler Kinderlähmung (Little'sche Erkrankung) leidet. Die aufgetretene vorzeitige Geschlechtsentwicklung ist hier sicher geburtstraumatisch durch diffuse Hirnschädigung bedingt.

6. Von der Pubertas praecox sind die sogenannten harmlosen Frühvarianten der Geschlechtsentwicklung: prämature Thelarche und Pubarche abzugrenzen. (Ob es eine prämature Menarche gibt, ist umstritten.) Die Ursache solcher Erscheinungen wird in einer erhöhten Ansprechbarkeit der Endorgane auf Sexualhormone gesehen. Im Rahmen der Diskussion der prämaturen Thelarche werden zwei eigene Beobachtungen bei Mädchen beschrieben. Eine Brustdrüsenentwicklung kann auch bei Knaben als harmlose Frühvariante der Geschlechtsentwicklung auftreten. Physiologisch dagegen ist die Pubertätsgynäkomastie. Es wird über eine eigene Beobachtung bei einem 12 6/12 Jahre alten Knaben mit linksseitiger Makromastie berichtet. Die Ätiologie der Pubertätsgynäkomastie kann in einem vorübergehenden Überwiegen der Follikelhormonwirkung über die des Testosterons gesehen werden.

Autorenverzeichnis

1. Albright, F.: Polyostotic Fibrous Dysplasia, Clin. Endocr., 7, 307 - 324, 1949.

2. Bab, H.: Geschlechtsleben, Geburt und Mißgeburt in der asiatischen Mythologie, Zschr für Ethnologie, Jg. 38, 269 - 311, 277, 1906.

3. Bargmann, W.: Das Zwischenhirn - Hypophysensystem, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954, 138 S.

4. Baudouin und Puech: zit. nach Schulz-Balluff u. nach Lange-Cosack.

5. Becker, I.: Über Nebennierengeschwülste mit hormonaler Wirkung - Mitteilung eines erfolgreich operierten Nebennierenrindenadenoms bei einem 13 3/4jährigen Mädchen mit Hirsutismus, Schweiz. med. Wschr., Jg. 82, 218 - 221, 1952.

6. Bennholdt-Thomsen, C.: Entwicklungsbeschleunigung der Jugend, Ergebn.dinn. Med., 62, 1153 - 1237, 1942.

7. Wachstumsprobleme, Lehrbuch der Pädiatrie für Studierende und Ärzte von H. Opitz und B. De Rudder, 9 - 24, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

8. Boenheim, F., Hodge, Th. und Mc. Gavack: Polyostotische fibröse Dysplasie, Erg. d. inn. Med., n.F. 3, 157 - 184, 1952.

9. Boschann, H.-W.: Zentrale Frühreife, Zschr. Geburtsh. und Gynäkologie, 138, 311 - 324, 1953.

10. Bustamente, M., Spatz, H. und Weisschedel, E.: Die Bedeutung des Tuber cinereum des Zwischenhirns für das Zustandekommen der Geschlechtsreifung, Dtsch. med. Wschr., Jg. 68, Bd. I, 289 - 292, 1942.

11. Christ, J.: Zur Anatomie des Tuber cinereum beim erwachsenen Menschen (mit besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zur Hypophyse), Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 165, 340 - 408, 1951.

12. Cookston: zit. nach Schultz-Balluff

13. Dandy: zit. nach Gagel

14. Diepen, R.: Über die Lage- und Formveränderungen des Hypothalamus und des Infundibulum in der Phylogenese und Ontogenese, Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 159, 340 - 358, 1948.

15. Driggs, M. und Spatz, H.: Pubertas praecox bei einer hyperplastischen Mißbildung des Tuber cinereum, Virchows Arch. path. Anat., 305, 567 - 592, 1940.

16. Erben, F.: Genuine konstitutionelle Frühreife, Zschr. Kinderheilk., 53, 716 - 719, 1932.

17. Fanconi, G.: Über Störungen der Pubertät, Dtsch. med. Wschr., Jg. 80, 337 - 343, 1955, I. Halbj.

18. Faßbender, H.G.: Beitrag zum Problem der hypernephrogenen Frühreife, Endokrinologie, 26, 47 - 56, 1949.

19. Gagel, O.: Zur Klinik und Pathologie des zentralen vegetativen Nervensystems, Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 162, 161 - 166, 1950.

20. Handbuch der Inneren Medizin, Neurologie, Bd. V, Teil I: Hypothalamus, 595 - 664 sowie

Teil II: Pubertas praecox, 890 - 902, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1953.

21. Gaupp, V.: Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen zur Frage der Geschlechtsreifung, Mschr. Kinderheilk., Jg. 98, 207 - 209, 1950.

22. Gaupp, V. und Spatz, H.: Hypophysenstieldurchtrennung und Geschlechtsreifung - Über Regenerationserscheinungen an der suprasellären Hypophyse, Acta neuroveget., 12, 285 - 328, 1955.

23. Gschwind-Gass, R. und Haffter, C.: Psychiatrische Fragestellung bei endokrin gestörten Kindern, Schweiz. med. Wschr., 1462 - 1464, 1957.

24. Guillemin, R. und Rosenberg, B.: Humoral Hypothalamic Control of anterior Pituitary - A Study with combined Tissue Cultures, Endocrinology, 57, 599 - 606, 1955.

25. Hagen, E.: Neurohistologische Untersuchungen an der menschlichen Hypophyse, Zschr. Anat. Entwicklungsgesch., 114, 640 - 678, 1949/50.

26. Haller, A.: Incrementum nimium, Elementa Physiologiae, 8, Part II, Lib. XXX, Sect. I, § XV, 37 - 39, Bernae 1766.

27. Harris, G.W.: Hypothalamus and Pituitary Gland (with special reference to the posterior pituitary and labour), Brit. Med. J., 339 - 342, 1948, I. Halbj.

28. Harwood und Flynn: zit. nach Faßbender

29. Hinsberg, K.: Hormone, im Hoppe-Seyler-Thierfelder, Bd. V, Physiologisch- und pathologisch-chemische Analyse, 251 - 292, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953.

30. Hohlweg, W.: Über das Sexualzentrum, Wien. med. Wschr., 553 - 556, 1943.

31. Störungen der Geschlechtsentwicklung im Kindesalter (Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von Schöneberg und Döveling), Aerzt. Wschr., Jg. 13, 158 - 162, 1958.

32. Hohlweg, W. und Junkmann, K.: Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens, Klin. Wschr., Jg. 11, 321 - 323, 1932, I. Halbj.

33. Hooft, C., Bekaert, J. und Blanquaert, A.: Pseudopuberté précore chez quatre enfants l'appication d'une pommade au diéthylstilboestrol, Ann. endocr., 16, No. 1, 34 - 45, 1955.

34. Jolly, H.: Sexual Precocity: A review, Scientific Publications, Oxford 1955, 200 S.

35. Jores, A.: Krankheiten der Hypophyse und des Hypophysenzwischenhirns, 8 - 20; Adrenogenitales Syndrom - Interrenalismus, 250 - 276; Die Gynäkomastie 342 - 346; Pubertas praecox, 346 - 365, im Handbuch der Inneren Medizin, Innersekretorische Krankheiten, Bd. VII, Teil I, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.

36. Jores, A. und Nowakowski, H.: Die Pubertas praecox, Prakt. Endokrinologie, 206 - 211, Stuttgart 1960.

37. Kellner, K. und Ley, H.: Kombination von Fettsucht mit Hypergonadismus und Hypersexualismus als postmeningitisches Syndrom, Med. Klin., Heft 13, 498 - 500, 1960.

38. Kitay, J.: Pineal Lesions and Precocious Puberty: A Review, J. Clin. Endocr., 14, 622 - 625, 1954.

39. Kleinschmidt, H.: Pubertas praecox, Medizinische, 205 - 210, 1955, I. Halbj.

40. Koch, E.W.: Über die Veränderung des menschlichen Wachstums im ersten Drittel des 20. Jahrhunderts, Leipzig 1935.

41. Kraus, E.J.: Die morphologischen Veränderungen der menschlichen Hypophyse nach Zerstörung der Zwischenhirnbasis bzw. des Hypophysenstiels und deren Folgen, Virchows Arch. path. Anat., 286, 656 - 674, 1932.

42. Krücke, W.: Über das Längsbündel in der Substantia gelatinosa centralis des Rückenmarks (Fasciculus parependymalis) und über seine Bedeutung für die Verbindung der vegetativen Zentren des Hirnstammes, Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 160, 197 - 219, 1949.

43. Kup, E.J.: Neue Beiträge zur Kenntnis des Gleichgewichtes zwischen Zirbeldrüse und Hypothalamus, Endokrinologie, 34, 12 - 15, 1957.

44. Kussmaul, A.: Über geschlechtliche Frühreife, Würzb. med. Zschr. 3, 321 - 360, 1862.

45. Lebhart, A.: Hypophysen-Adenohypophysensystem, 70 - 78; Die Nebennierenrinde, 266 - 359, Klinik der Inneren Sekretion, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

46. De Lange, C.: Zur Klinik und pathologischen Anatomie der hypothalamischen Form von Pubertas praecox, Ann. paediatr., 161, 113 - 134, 1943.

47. Lange-Cosack, H.: Verschiedene Gruppen der hypothalamischen Pubertas praecox, I. Mitteilung: Anatomisch und klinisch einheitliche Gruppe bei Tumoren des Tuber cinereum auf dem Boden einer hyperplastischen Mißbildung, Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 166, 499 - 545, 1951. II. Mitteilung: Sexuelle Frühreife bei verschiedenen hypothalamischen Krankheitsprozessen und bei Zirbeltumoren, Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 168, 237 - 266, 1952.

48. Psychologische Befunde bei Pubertas praecox und adrenogenitalem Syndrom bei kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie, Endokrinologie, 34, 338 - 339, 1957.

49. Lenz, J.: Vorzeitige Menstruation, Geschlechtsreife und Entwicklung, Arch. Gynäk., 99, 67 - 144, 1913.

50. Lenz, W.: in Ernährung und Konstitution, Berlin-München 1949; und Kongreß Dtsch. Ges. für Ernährung, 1./2. April, Mainz 1959.

51. Lesné: zit. nach Gagel und nach Stotijn und Nauta

52. Lösken, M. und Schultz-Balluff, M.: Ein Beitrag zur Klinik und Theorie der diencephalen Störungen im Hinblick auf die Pubertas praecox, Med. Mschr., 300 - 306, 1954.

53. Luce, H.: Weiterer Beitrag zur Pathologie der Zirbeldrüse, Zschr. Nervenheilk., 75, 356 - 369, 1922.

54. Lucianus: Werke, übersetzt von Pauly Der Minerva Geburt, 2. Bändchen, VIII. Kap., 133 - 139, Stuttgart 1827.

55. Marburg, O.: Klinik der Zirbeldrüsenerkrankungen, Erg. inn. Med., 10, 146 - 166, 1913.

56. Marie, J., Sée, G., Bricaire, H. und Guédeney, J.: Hyperoestrogénie familiale d'origine alimentaire, Arch. Franç. Pédiatr., 13, 780 - 784, 1956.

57. Meyer, J.-E.: Pubertas praecox bei einer hyperplastischen Mißbildung (Ein Beitrag zur Frage des Sexualzentrums und der Neurosekretion im Zwischenhirn), Zschr. der ges. Neurologie und Psychiatrie, 179, 378 - 394, 1948.

58. Neurath, R.: Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung, Erg. inn. Med., n.F. 4, 46 - 81, 1909.

59. Vorzeitige Geschlechtsentwicklung, im Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler und Schlossmann, Bd. I, 592 - 596, 3. Aufl., Leipzig 1923 sowie 623 - 627, 4. Aufl., 1931.

60. Nieling, K.-H.: Über die Pubertas praecox, Diss. der Med. Fakultät Göttingen 1943.

61. Nowakowski, H.: Infundibulum und Tuber cinereum der Katze (Ein Beitrag der Verknüpfung von Adenohypophyse und Hypothalamus bezüglich der Regulation der Sexualfunktion), Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 165, 261 - 339, 1951.

62. Nowakowski und Püschel: zit. nach Orel

63. Oppert, G.: Die Gottheiten der Indier (angegebene Seiten über die Göttin Ellamma), Zschr. für Ethnologie, Jg. 37, 726 - 730, 1905.

64. Orel, H.: Katamnestische Untersuchungen an fünf Fällen von Pubertas praecox, Mschr. für Kinderhk., 104, 182 - 184, 1956.

65. Orthner, H.: Anatomie und Physiologie der Steuerungsorgane der Sexualität, im Handbuch der Medizin. Sexualforschung: Die Sexualität des Menschen, herausgegeben von H. Giese, Stuttgart 1953.

66. Orthner, H.: Zur Pathologie der hyperphysär-hypothalamischen Krankheiten, Wien. med. Wschr., 95 - 104, 1958.

67. Ostertag, B.: Lokale Hyperplasie des Hypothalamus mit Pubertas praecox, Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 164, 174 - 178, 1950.

68. Petermann: Polyostotic Fibrous Dysplasia (with precocius puberty and pigmentation), J. of Pediatr., 49, 719 - 727, 1956.

69. Plinius, G. Sec.: Werke übersetzt von Külb, Frühreife Kinder, 5. Bändchen, 7. Buch, 16. Kap., 810 - 812, außerdem Bemerkung auf S. 741 und im 1. Bändchen Einleitung S. 17, Stuttgart 1841.

70. Prader, A.: Der Einfluß der Nebennierenrinde auf Wachstum und Geschlechtsentwicklung, Mschr. Kinderhk., 104, 157 - 165, 1956.

71. Besondere Varianten der Pubertätsentwicklung, 43 - 45; Pubertas praecox, 51 - 62; Das adrenogenitale Syndrom, 359 - 390, Klinik der Inneren Sekretion von A. Labhart, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

72. De Rudder, B.: Zur Frage nach der Accelerationsursache, Dtsch. med. Wschr., Jg. 36, Bd. II, 1193 - 1195,1960.

73. Seckel, H.P.: Conditions Stimulating Sexual Precocity, Ann. paediatr., 176, 361 - 371, 1951.

74. Entwicklungsstudien bei acht vorzeitig geschlechtsreifen Kindern, Mschr. Kinderhk., 99, 168 -172, 1951.

75. Frühnormale Geschlechtsentwicklung und Pubertas praecox, Mschr. Kinderhk., 104, 165 - 170, 1956.

76. Seckel, H.P. und Plotz, E.J.: Sexual Precocity Die to Estrogen- and Progesterone-producing Organoid Lutema of the Ovary, Zschr. Kinderhk., 76, 593 - 608, 1955.

77. Seneca, L.A.: Werke herausgegeben von Tafel, Osiander und Schwab: Trostschrift an Marcia, übersetzt von Moser, 3. Bändchen, Kap. 20, S. 322; Kap. 23, S.329, Stuttgart 1828.

78. Schmid: zit. nach Gagel und nach Stotijn und Nauta

79. Schmidt-Voigt, J.: Der gegenwärtige Eintritt in die Pubertätsentwicklung bei der männlichen Jugend einer Großstadt, Zschr. Kinderhk., 61, 548 - 590, 1940.

80. Schmitt, W.: Cerebrale Pubertas praecox, Med. Bilddienst, Heft 2, 18 - 22, 1958.

81. Schönenberg, H. und Döveling, A.: Störungen der Geschlechtsentwicklung im Kindesalter, Aerztl. Wschr., Jg. 12, 697 - 706, 1957.

82. Schultz-Balluff, M.: Beitrag zur Pathogenese der cerebralen Pubertas praecox, Diss. der Med. Fakultät Bonn 1953.

83. Schwenk, A. und E.: 17-Ketosteroidausscheidung bei Jungen und Mädchen des Pubertätsalters in Abhängigkeit vom Reifestand, Teil I, Zschr. Kinderhk., 71, 580 - 591, 1952.

84. Schwenk, A. und Ohndorf, H.: Die Urinausscheidung der hypophysären Gonadotropine in der männlichen und weiblichen Pubertät, Zschr. Kinderhk., 79, 645 - 665, 1957.

85. Snaith, A.H.: A Case of Feminizing Adrenal Tumor in a Girl, J. Clin. Endocr., 18, 318 - 322, 1958.

86. Spatz, H.: Neues über die Verknüpfung von Hypothalamus und Hypophyse, Acta neuroveget., 3, 5 -49, 1951/52.

87. Spatz, H., Diepen, R. und Gaupp, V.: Zur Anatomie des Infundibulum und des Tuber cinereum beim Kaninchen, Dtsch. Zschr. Nervenhk., 159, 229 - 266, 1948.

88. Stotijn, C.P. und Nauta, W.J.: Precocious Puberty and Tumor of the Hypothalamus, J. Nerv. Ment. Dis., 111, No 3, 207 - 224, 1950.

89. Sturm, A. und Wawersik, F.: Zur kritischen Auswertung vegetativer Regulationsprüfungen, Med. Klin., 44, 1281 - 1285, 1949.

90. Stutte, H.: Pubertas praecox bei hyperplastischer Fehlbildung des Tuber cinereum, Dtsch. Zschr. Nervenhk., 164, 157 - 173, 1950.

91. Pubertas praecox, im Handbuch der medizin. Sexualforschung: Die Sexualität des Menschen, herausgegeben von H. Giese, 474 - 505, Stuttgart 1955.

92. Stutte, H. und M.-L.: Psychische Vorentwicklung bei einem Fall von Pubertas praecox hypothalamischer Genese, Zschr. Kinderhk., 67, 294 - 307, 1950.

93. Talbot, N.B.: Functional Endocrinology (from Birth through Adolescence), Harvard University Press, 321 - 336, Cambridge, Massachusetts 1952.

94. Weisschedel, E. und Spatz, M.: Über die gonadotrope Wirksamkeit des Tuber cinereum bei Ratten, Dtsch. med. Wschr., 68, 1221 - 1223, 1942.

95. Westphal, N.: Bemerkungen zur Frage der hormonalen Wirksamkeit des Tuber cinereum, Dtsch. med. Wschr., Jg. 74, 498 - 499, 1949.

96. Wilkins, L.: Nebennierenrindenerkrankungen beim Kinde, Schweiz. med. Wschr., Jg. 80, 766 - 770, 1950.

97. Treatment of Congenital Adrenal-Hypoplasia with Cortisone, J. Clin. Endocr., 11, No 1, 1-25, 1951.

98. Wehefritz, E.: Pubertas praecox und Gravidität, Mschr. Geburtshilfe und Gynäkologie, 63, 237 - 248, 1923.

99. Zeisel, H. und Ströder, J.: Endokrin gestörte Kinder und Jugendliche, Münch. med. Wschr., 1481 - 1484; 1537 - 1539; 1716 - 1718; 1813 - 1817, 1957, Teil II.

100. Ziesché, H.: Diencephale Frühreife mit Knochendysplasie und Pigmentanomalien (Albright-Syndrom), Mschr. Kinderhk., 98, 204 - 207, 1950.

Lebenslauf

Am 6. Februar 1935 wurde ich als Tochter des kaufmännischen Angestellten Paul Müller in Köln am Rhein geboren. 1941 in Hammerstein eingeschult, legte ich 1953 nach zwölfjährigem Schulbesuch in Neuruppin das Abitur ab. Im Herbstsemester des gleichen Jahres begann ich mein Studium an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität Berlin. Nach der Ärztlichen Vorprüfung setzte ich meine Ausbildung an der Freien Universität Berlin fort. Während des Sommersemesters 1957 war ich an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br. immatrikuliert. Nach zwölfsemestrigem Studium bestand ich im Frühjahr 1960 in Berlin die Ärztliche Prüfung. Seither war ich an der Universitätsklinik in Freiburg und in Berlin als Medizinalassistentin tätig.

Herrn Dr. med. Werner, Privatdozent und Oberarzt an der Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin, bin ich für die Anregung dieser Arbeit und ihre Förderung sehr zu Dank verpflichtet.

Klara Müller